WIRKUNG DES ALPHA$_2$-ANTAGONISTEN YOHIMBIN AUF DEN NORADRENALIN-PLASMASPIEGEL UND AUF DIE WACHSTUMSHORMON-SEKRETION BEIM GESUNDEN MENSCHEN

Weiß Agnes

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0020

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Hans Hippius

WIRKUNG DES ALPHA$_2$-ANTAGONISTEN YOHIMBIN AUF DEN NORADRENALIN-PLASMASPIEGEL UND AUF DIE WACHSTUMSHORMON-SEKRETION BEIM GESUNDEN MENSCHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Weiß Agnes

aus Peiting

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Hippius

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
0.	Abkürzungen und ihre Bedeutung	
I	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.	AUFBAU UND WIRKUNG VON YOHIMBIN	3
1.1.	Chemie	3
1.2.	Wirkung auf die biogenen Amine	4
1.3.	Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem	4
2.	WIRKUNG VON ALPHA$_2$-ANTAGONISTEN AUF NORADRENERGE NEURONE	5
3.	WIRKUNG DER ANTIDEPRESSIVA AUF AMINERGE NEURONE	6
3.1.	Desipramin (DMI)	6
3.2.	Clomipramin (CI)	6
3.3.	Nomifensin (NF)	6
4.	WIRKUNG VON AMINERGEN NEURONENSYSTEMEN AUF DIE WACHSTUMSHORMON (GH)-SEKRETION	7
4.1.	Noradrenerge Regulation der GH-Sekretion	7
4.2.	Dopaminerge Regulation der GH-Sekretion	8
4.3.	Serotonerge Regulation der GH-Sekretion	10
5.	WIRKUNG DER ANTIDEPRESSIVA AUF DIE WACHSTUMSHORMON (GH)-SEKRETION	11
5.1.	Desipramin (DMI)	11
5.2.	Clomipramin (CI)	12
5.3.	Nomifensin (NF)	12
6.	FRAGESTELLUNG	13
II	METHODEN UND ERGEBNISSE	14
1.	METHODIK VON TEILSTUDIE I UND II	14
1.1.	Versuchsperonen (Vp.)	14
1.2.	Versuchsanordnung	14
1.3.	Laborchemische Bestimmungsmethoden	16
1.4.	Statistik	16
2.	ERGEBNISSE VON TEILSTUDIE I	18
2.1.	Einfluß von Yohimbin (bzw. Desipramin) auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel	18
2.1.1.	Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels	18
2.1.2.	Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels	20

2.1.3.	Flächenintegrale des NA-Plasmaspiegels	20
2.2.	Einfluß von Yohimbin (bzw. Desipramin) auf die Wachstumshormon (GH)-Sekretion	22
2.2.1.	Einzelwerte der GH-Sekretion	22
2.2.2.	Mittelwerte der GH-Sekretion	24
2.2.3.	Flächenintegrale der GH-Sekretion	24
2.3.	Zusatzparameter von Teilstudie I	26
2.3.1.	Puls, Blutdruck	26
2.3.2.	Blutzucker (BZ)	26
2.3.3.	Nebenwirkungen	26
2.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilstudie I	27
3.	ERGEBNISSE VON TEILSTUDIE II	28
3.1.	Wirkung von Yohimbin in Kombination mit Desipramin (DMI) auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel	28
3.1.1.	Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels	28
3.1.2.	Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels	30
3.1.3.	Flächenintegrale des NA-Plasmaspiegels	30
3.2.	Wirkung von Yohimbin auf die durch Desipramin (DMI) induzierte GH-Sekretion	32
3.2.1.	Einzelwerte der GH-Sekretion	32
3.2.2.	Mittelwerte der GH-Sekretion	34
3.2.3.	Flächenintegrale der GH-Sekretion	34
3.3.	Zusatzparameter von Teilstudie II	36
3.3.1.	Puls, Blutdruck	36
3.3.2.	Blutzucker (BZ)	36
3.3.3.	Nebenwirkungen	36
3.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilstudie II	37
III	DISKUSSION	38
1.	DISKUSSION VON TEILSTUDIE I	38
1.1.	Einfluß von Yohimbin (bzw. Desipramin) auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel	38
1.2.	Einfluß von Yohimbin (bzw. Desipramin) auf die Wachstumshormon (GH)-Sekretion	39
2.	DISKUSSION VON TEILSTUDIE II	40
2.1.	Wirkung von Yohimbin in Kombination mit Desipramin auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel	40
2.2.	Wirkung von Yohimbin auf die durch Desipramin induzierte Wachstumshormon (GH)-Sekretion	40
IV	ZUSAMMENFASSUNG	42
V	TABELLARISCHER ANHANG	43
VI	LITERATURVERZEICHNIS	56

0. Abkürzungen und ihre Bedeutung

1) allgemein

BD	=	Blutdruck
BZ	=	Blutzucker
CI	=	Clomipramin
DA	=	Dopamin
DMI	=	Desipramin
EEG	=	Elektroencephalogramm
EKG	=	Elektrokardiogramm
GH	=	Wachstumshormon
GIF	=	GH inhibiting factor
GRF	=	GH releasing factor
HR	=	Herzfrequenz
5-HT	=	Serotonin
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
L-Dopa	=	L-3,4 dihydroxyphenylalanin
NA	=	Noradrenalin
NF	=	Nomifensin
PRL	=	Prolaktin
RR	=	Blutdruck
Vp.	=	Versuchsperson
ZNS	=	Zentralnervensystem
i.v.	=	intravenös
p.o.	=	peroral
t	=	Zeit
<	=	kleiner als

2) statistisch

$\bar{x}$	=	arithmetischer Mittelwert
Sd	=	Standardabweichung
SE	=	Standarderror
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit

I EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Forschungsprojektes der biologischen Psychiatrie, das die Untersuchung der Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen (HVL)-Hormonsekretion durch Psychopharmaka zum Inhalt hat. Sie baut auf Untersuchungsergebnisse auf, die zeigen konnten, daß Psychopharmaka die Funktion aminerger Neuronensysteme beeinflussen und daß diese ihrerseits die Sekretion der HVL-Hormone verändern. Zu diesen Psychopharmaka zählen die Antidepressiva Desipramin (DMI), Clomipramin (CI) und Nomifensin (NF). Vorangehende Arbeiten haben bei Probanden nachgewiesen, daß die Antidepressiva auf die Wachstumshormon (GH)- und Prolaktin (PRL)-Sekretion wirken.

Die Bestimmung der HVL-Hormonsekretion beim gesunden Menschen nach Gabe von Psychopharmaka ist für die psychiatrische Forschung in zweifacher Hinsicht von Bedeutung:

a) Die Änderung der HVL-Hormonsekretion durch Psychopharmaka läßt Rückschlüsse darüber zu, wie diese Substanzen auf die an der HVL-Hormonsekretion beteiligten Neuronensysteme wirken.
b) Die spezifische Wirkung von Psychopharmaka auf die HVL-Hormonsekretion kann zur spezifischen Wirkung der Substanzen auf die Neurotransmitter in Beziehung gebracht werden.

Wir sind in Teilstudie I dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob Yohimbin[1], das tierexperimentell in niedriger Dosierung

---

1) MERCK, Darmstadt

selektiv die präsynaptischen alpha-Rezeptoren blockiert (BOROWSKI et al. 1977, DOXEY et al. 1977, STARKE et al. 1975), ähnlich wie Desipramin (DMI) beim gesunden Menschen eine GH-Stimulation über noradrenerge Neurone auslöst. Das primär Noradrenalin (NA)-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressivum Desipramin (DMI) bewirkte eine zuverlässige GH-Stimulation (LAAKMANN et al. 1977).

Da Yohimbin zu keiner GH-Stimulation führte, haben wir in Teilstudie II weiter untersucht, ob Yohimbin ähnlich wie Phentolamin, ein $alpha_1$-$alpha_2$-Rezeptorblocker, die durch Desipramin (DMI) induzierte GH-Stimulation beeinflußt. Phentolamin supprimierte den durch DMI bedingten GH-Anstieg (LAAKMANN 1980).
Parallel zur GH-Bestimmung haben wir den Einfluß von Yohimbin auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel untersucht.

Im folgenden werden zunächst Aufbau und Wirkung von Yohimbin und die spezielle Wirkung von $alpha_2$-Antagonisten auf noradrenerge Neurone behandelt. In den weiteren Ausführungen soll am Beispiel der Antidepressiva und anhand zahlreicher Untersuchungen, die den Einfluß aminerger Neuronensysteme auf die GH-Sekretion belegen, die These verständlich gemacht werden, wonach Psychopharmaka die GH-Sekretion durch ihre Wirkung auf aminerge Neuronensysteme verändern.
Anschließend werden Methodik und Ergebnisse von Teilstudie I und II beschrieben und zuletzt in der Diskussion ausführlich beide Untersuchungsteile erörtert.

1. AUFBAU UND WIRKUNG VON YOHIMBIN

1.1. Chemie

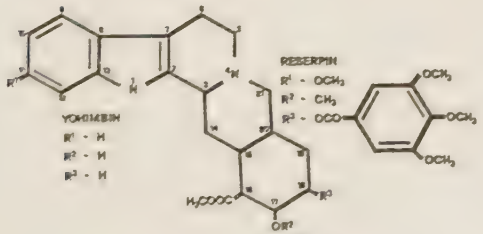
Yohimbin zählt wie Reserpin zu den Indolalkaloiden. Die Strukturformel in Abb. 1 weist auf die Strukturverwandtschaft beider Substanzen hin (QUINTON 1963).

Bekannt sind bisher zehn Strukturisomere. Das pentazyklische Grundgerüst von Yohimbin ist nahezu planmolekular (LAMBERT et al. 1978).

Summenformel: $C_{21}H_{26}N_2O_3$

Strukturformel: 3α-15α-20β-17α-Hydroxy-Yohimbin-16α Carbonsäuremethylester

Abb. 1: Strukturformel von Yohimbin und Reserpin



1.2. Wirkung auf die biogenen Amine

Yohimbin führte tierexperimentell an peripheren (CREVELING et al. 1968, STARKE et al. 1975) und zentralen noradrenergen Neuronen (HEDLER et al. 1981) zu einem NA-Anstieg. Yohimbin verminderte tierexperimentell im Zentralnervensystem (ZNS) den Noradrenalin (NA)- und Dopamin (DA)-Gehalt (PAPESCHI et THEISS 1975), während es den Serotonin (5-HT)-Gehalt des ZNS erhöhte (PAPESCHI et al. 1971).

1.3. Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem

Nach i.v. Gabe von hohen Yohimbindosen (0,1 oder 0,5 mg/kg/KG in 5 Minuten) kam es bei gesunden Versuchspersonen zu einem Anstieg der Pulsfrequenz und des Blutdrucks (HOLMBERG et GERSHON 1961, INGRAM 1962). Niedrig dosiertes p.o. verabreichtes Yohimbin (Initialdosis: 3x5 mg/die, Erhaltungsdosis 5 mg/die) normalisierte hingegen bei Hypertonikern den Blutdruck (BURGER 1954).

2. WIRKUNG VON ALPHA$_2$-ANTAGONISTEN AUF NORADRENERGE NEURONE

Alpha-Rezeptorantagonisten erhöhen an peripheren (BROWN et GILLESPIE 1957, DUBCOVICH et LANGER 1974, HÄGGENDAL et al. 1972, KIRPEKAR et PUIG 1971, STARKE et al. 1971 a und b) und zentralen noradrenergen Neuronen (FARNEBO et HAMBERGER 1971, STARKE et MONTEL 1973) die NA-Konzentration.
Diese Wirkung wird auf die Existenz präsynaptischer alpha-Rezeptoren zurückgeführt (HÄGGENDAL 1970, LANGER 1974 und 1977, STARKE 1972). Sie sollen als Autorezeptoren eine Kontrolle über die präsynaptisch pro Aktionspotential freigesetzte NA-Menge ausüben und ab einer bestimmten NA-Konzentration im synaptischen Spalt die Transmitterfreisetzung hemmen. Eine Blockade der präsynaptischen alpha-Rezeptoren durch alpha-Antagonisten würde diese Kontrolle unterbinden, so daß ungeachtet der NA-Konzentration im synaptischen Spalt Transmitter freigesetzt würde und die NA-Konzentration immer weiter anstiege.

Alpha-Rezeptoren werden entsprechend ihrer Lokalisation in alpha$_1$- und alpha$_2$-Rezeptoren unterteilt.
Alpha$_1$-Antagonisten, wie Phenoxybenzamin und Prazosin, wirken vorwiegend auf postsynaptische (alpha$_1$) alpha-Rezeptoren.
Alpha$_2$-Antagonisten, wie Yohimbin und Piperoxan, wirken vorwiegend auf präsynaptische (alpha$_2$) alpha-Rezeptoren.
Alpha$_1$-alpha$_2$-Antagonisten, wie Phentolamin, weisen keine deutliche Selektivität auf.

Substanzen mit selektiver Blockade präsynaptischer alpha-Rezeptoren bahnen, Substanzen mit selektiver Blockade postsynaptischer alpha-Rezeptoren hemmen die Erregungsübertragung (STARKE 1979).

3. WIRKUNG DER ANTIDEPRESSIVA AUF AMINERGE NEURONE

Die Antidepressiva Desipramin (DMI), Clomipramin (CI) und Nomifensin (NF) hemmen die präsynaptische Wiederaufnahme der Transmittersubstanzen. Sie erhöhen dadurch die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt. Die Folge davon ist ein vermehrtes Angebot von Transmitter an der Postsynapse und eine erhöhte Reizübertragung (AXELROD et al. 1971, KESSLER 1978).

3.1. Desipramin (DMI)

DMI hemmte vorwiegend die NA-Wiederaufnahme und nur geringfügig die 5-HT-Wiederaufnahme (LIDBRINK et al. 1971).

3.2. Clomipramin (CI)

CI hemmte vorwiegend die 5-HT-Wiederaufnahme und nur geringfügig die NA-Wiederaufnahme (CARLSSON et al. 1969 a und b, LIDBRINK et al. 1971).

3.3. Nomifensin (NF)

NF hemmte die DA-Wiederaufnahme (GERATINI et al. 1976) und stimulierte zudem die präsynaptische DA-Ausschüttung (BRAESTRUP et SCHEEL-KRUGER 1976).

4. WIRKUNG VON AMINERGEN NEURONENSYSTEMEN AUF DIE GH-SEKRETION

Aus einer Reihe von Untersuchungen geht hervor, daß die GH-Sekretion durch aminerge Neurone beeinflußt wird (BROWN et al. 1978, MARTIN et al. 1977). Aminerge Neurone sollen im Hypothalamus die hypophyseotropen Hormone GRF (GH releasing factor) und GIF (GH inhibiting factor) freisetzen und diese steuern wiederum die GH-Sekretion aus dem HVL. Die genaue Lokalisation aminerger Neurone bei der GH-Regulation ist bisher unbekannt. Der Einfluß noradrenerger, dopaminerger und serotonerger Neuronen bei der GH-Regulation gilt dennoch als sicher. Folgende Erläuterungen sollen diese Aussage begründen.

4.1. Noradrenerge Regulation der GH-Sekretion

Die noradrenerge Regulation vollzieht sich an alpha- und beta-Rezeptoren. Stimulation der alpha-Rezeptoren verstärkt und Blockade der alpha-Rezeptoren unterdrückt die GH-Sekretion. Stimulation der beta-Rezeptoren hingegen unterdrückt und Blockade der beta-Rezeptoren verstärkt die GH-Sekretion. Diese Behauptung wird durch folgende Untersuchungen gestützt:

Alpha-Rezeptor-agonistische Substanzen förderten die GH-Sekretion. Die alpha-Rezeptor-Agonisten Phenylephrin und Methoxamin (IMURA et al. 1971), Guanfacine (LANCRANJAN et MARBACH 1977) und Clonidin (LAL et al. 1975, MATUSSEK et HIPPIUS 1977) lösten beim Menschen eine GH-Stimulation aus. Noradrenalin, ein vorrangig alpha-Rezeptor-stimulierendes Katecholamin, führte bei Tieren nach Injektion in den 3. Ven-

trikel (MÜLLER et al. 1970, VIJAYAN et al. 1978) oder in den Nucleus ventromedialis des Hypothalamus (TOIVOLA et GALE 1972) zu einer GH-Stimulation.

Alpha-Rezeptor-antagonistische Substanzen supprimierten die GH-Stimulation. Der alpha-Rezeptorblocker Phentolamin verminderte den GH-Anstieg nach Dopamin (STEINER et al. 1978), nach L-Dopa (KANSAL et al. 1972, MASSARA et CAMANNI 1972) und nach 5-HT (COCCHI et al. 1978), den GH-Anstieg nach Hypoglykämie (BLACKARD et HEIDINGSFELDER 1968, IMURA et al. 1971, VINIK et JOUBERT 1970) und nach Arginin (BLACKARD et HEIDINGSFELDER 1968).

Beta-Rezeptor-agonistische Substanzen hemmten die GH-Stimulation. Adrenalin, ein vorrangig beta-Rezeptor-stimulierendes Katecholamin, hemmte den durch Hypoglykämie induzierten GH-Anstieg (MÜLLER-HESS et al. 1974).

Beta-Rezeptor-antagonistische Substanzen förderten die GH-Sekretion. Der beta-Rezeptorblocker Propranolol verstärkte die durch L-Dopa (BARBARINO et al. 1978), die durch 5-HT (COSTAIN et GREEN 1978) und die durch Hypoglykämie (BLACKARD et HEIDINGSFELDER 1968, VINIK et JOUBERT 1970) provozierte GH-Stimulation.

4.2. Dopaminerge Regulation der GH-Sekretion

Trotz z.T. gegensätzlicher Untersuchungsergebnisse kann davon ausgegangen werden, daß Dopamin-Agonisten die GH-Sekretion stimulieren und Dopamin-Antagonisten eine GH-Stimulation supprimieren.

Dopamin löste beim Menschen in einer Reihe von Untersuchungen eine GH-Stimulation aus (BURROW et al. 1977, LANGER et al. 1978, LEEBAW et al. 1978). Die Perfundierung menschlichen Hypophysengewebes mit Dopamin führte jedoch zu einer GH-Sekretionsminderung (LAWTON et al. 1981).
Entgegengesetzte Ergebnisse lieferten auch die Untersuchungen von L-Dopa, welches im Gegensatz zu Dopamin die Bluthirnschranke passiert. BOYD et al. (1970) wie GOMEZ-SANCHEZ et KAPLAN (1972), nicht jedoch BENKERT et al. (1973), erbrachten beim Menschen den Nachweis einer GH-Stimulation durch L-Dopa. BARBARINO et al. (1978) wiesen bei Normgewichtigen, aber nicht bei Übergewichtigen, eine GH-Stimulation durch L-Dopa nach.

Dopamin-Agonisten wie Apomorphin (BROWN et al. 1973, LAL et al. 1973, MÜLLER et al. 1976), Bromocriptin (CAMANNI 1975), Piribedil (MÜLLER et al. 1976, VIJAYAN et al. 1978) und Lergotril (THORNER et al. 1978) lösten eine GH-Stimulation aus.

Weniger selektiv wirkende Dopamin-Agonisten wie z.B. Methylamphetamin (REES et al. 1970) führten ebenso zu einer GH-Erhöhung.

Dopamin-antagonistische Substanzen wie Perphenazin und Prochlorperazin hemmten die durch Dopamin induzierte GH-Stimulation (LANGER et al. 1978). Der Dopamin-Antagonist Haldol hemmte den durch Apomorphin (MÜLLER et al. 1976) und den durch Hypoglykämie bedingten GH-Anstieg (KIM et al. 1972). Der Dopamin-Antagonist Pimozide supprimierte den durch 5-HT induzierten (COCCHI et al. 1978) und den durch Arginin provozierten GH-Anstieg (SCHWINN 1976), nicht jedoch den durch L-Dopa bedingten GH-Anstieg (LIUZZI et al. 1976).

4.3. Serotonerge Regulation der GH-Sekretion

Serotonerge Rezeptoren fördern in geringerem Maß als noradrenerge und dopaminerge Rezeptoren die GH-Sekretion.

5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP), ein Vorläufer des 5-HT, setzte in einer Dosierung von 200 - 300 mg i.v. beim Menschen Wachstumshormon (GH) frei (WIRZ-JUSTIZE et al. 1976), nicht jedoch in niedrigen peroralen Dosierungen (BENKERT et al. 1973, HANDWERGER et al. 1975).

L-Tryptophan und Tryptophan bewirkten eine GH-Stimulation (ARNOLD et FERNSTROM 1981, MÜLLER et al. 1974, WOOLF et LEE 1977).

Der 5-HT-Antagonist Cyproheptidin hemmte den durch 5-HTP bedingten (NAKAI et IMURA 1974), den durch L-Dopa provozierten (SMYTHE et al. 1976) und den durch Hypoglykämie bedingten GH-Anstieg (BIVENS et al. 1973). Der 5-HT-Antagonist Methysergid hemmte den durch Hypoglykämie induzierten GH-Anstieg (BIVENS et al. 1973, MENDELSON et al. 1975), nicht jedoch den durch 5-HTP (COCCHI et al. 1978), nicht den durch Diazepam (KOULU et al. 1979) und nicht den durch Schlaf bedingten GH-Anstieg (MENDELSON et al. 1975).

5. WIRKUNG DER ANTIDEPRESSIVA AUF DIE GH-SEKRETION

Nach Gabe der Antidepressiva Desipramin (DMI), Clomipramin (CI) und Nomifensin (NF) konnte beim Menschen eine GH-Stimulation nachgewiesen werden.

5.1. Desipramin (DMI)

DMI, das primär die NA-Wiederaufnahme hemmt, führte zu einer eindeutigen GH-Stimulation.

DMI löste bei gesunden Männern einen GH-Anstieg aus, der 150 min nach p.o. und 60 min nach i.m. Medikation sein Maximum erreichte (LAAKMANN et al. 1977). DMI in ansteigender Dosierung (5, 15, 20, 50 und 75 mg) i.v. verabreicht, führte zu einem dosisabhängigen GH-Anstieg (LAAKMANN 1981). Bei wiederholter Gabe von 75 mg DMI i.m. kam es beim gleichen Probanden zu einer reproduzierbaren GH-Stimulation (LAAKMANN 1980).

DMI löst die GH-Stimulation mit Hilfe noradrenerger Neuronen aus, denn
a) Phentolamin, ein $alpha_1$-$alpha_2$-Antagonist supprimierte die durch DMI provozierte GH-Stimulation (LAAKMANN 1980),
b) Propranolol, ein beta-Rezeptorblocker erhöhte zusätzlich die durch DMI induzierte GH-Stimulation (LAAKMANN 1983), während
c) Methysergid, ein 5-HT-Rezeptorblocker, keinen systematisch hemmenden Effekt auf die durch DMI bedingte GH-Stimulation ausübte (LAAKMANN 1980).

5.2. Clomipramin (CI)

CI, das primär die 5-HT-Wiederaufnahme hemmt, führte bei der Hälfte der untersuchten Vp. zu einer GH-Stimulation.

Nach p.o. Gabe von 100 mg und i.m. Gabe von 75 mg CI zeigten jeweils 50% der Vp. eine GH-Stimulation. Bei p.o. Applikation wurde der maximale GH-Anstieg 180 min und bei i.m. Applikation 60 min nach Medikation erreicht (LAAKMANN et al. 1977).

5.3. Nomifensin (NF)

NF, das primär DA-agonistisch wirkt, löste bei der Mehrzahl der untersuchten Vp. eine GH-Stimulation aus.

Während NF nach p.o. Gabe von 100 mg nur bei 3 von 6 Vp. eine GH-Stimulation bewirkte, war nach p.o. Gabe von 200 mg NF bei 5 von 6 Vp. eine GH-Stimulation zu beobachten (LAAKMANN et al. 1979).

6. FRAGESTELLUNG

Einleitend wurde dargelegt, daß aminerge Neuronensysteme die GH-Sekretion beeinflussen und Antidepressiva über ihre noradrenerge, dopaminerge und serotonerge Wirkung eine GH-Stimulation auslösen.

Am Beispiel von Desipramin (DMI) konnte LAAKMANN (1980) mit Hilfe Rezeptor-blockierender Substanzen zeigen, daß DMI die GH-Stimulation über noradrenerge Neurone ausübt, wobei dies wohl dem NA-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt der Substanz zuzuschreiben ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob auch eine $alpha_2$-antagonistische Substanz wie Yohimbin über einen Anstieg der NA-Konzentration im synaptischen Spalt eine GH-Stimulation bei gesunden Männern auslösen kann.

Da Yohimbin keine GH-Stimulation bewirkte, sind wir im 2. Teil der Arbeit der Frage nachgegangen, ob Yohimbin ähnlich wie Phentolamin durch alpha-Rezeptorblockade den durch DMI induzierten GH-Anstieg beeinflußt.

II METHODEN UND ERGEBNISSE

1. Methodik von Untersuchungsteil I und II

1.1. Versuchspersonen (Vp.)

Für Teilstudie I und II wurden je 6 gesunde Männer im Alter zwischen 20 und 35 Jahren ausgewählt. Anamnese, körperliche Untersuchung, EEG, EKG, Puls, Blutdruck und Laborwerte (kleines und großes Blutbild, SGOT, SGPT, gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Serumproteinelektrophorese, Blutzucker und Urinstatus) der Vp. waren unauffällig.

Die Vp. nahmen 4 Wochen lang vor der Untersuchung keine Medikamente und während der letzten 24 Stunden keinen Alkohol zu sich.

1.2. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden in einem zeitlichen Abstand von mindestens 8 Tagen durchgeführt. Sie begannen um 8 Uhr ($\pm$ 30 min) und dauerten 180 Minuten.

Die 4 Untersuchungen von Teilstudie I waren gleich aufgebaut. Eine Stunde nach Versuchsbeginn wurde die Testsubstanz innerhalb von 10 min i.v. gegeben.

Placebo bei der 1. Untersuchung
Desipramin 50 mg bei der 2. Untersuchung
Yohimbin 2,5 mg bei der 3. Untersuchung
Yohimbin 20,0 mg bei der 4. Untersuchung

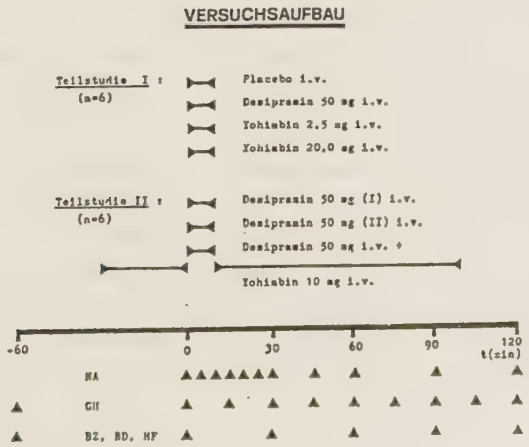
Bei Teilstudie II wurde 1 Stunde nach Testbeginn in 3 Untersuchungen Desipramin in 10 min gegeben und bei der 3. Untersuchung Yohimbin über einen Zeitraum von 30 min vor und 90 min nach der Applikation von DMI infundiert.

Desipramin 50 mg bei der 1. Untersuchung
Desipramin 50 mg bei der 2. Untersuchung
Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg bei der 3. Untersuchung

Bei Versuchsbeginn wurde ein i.v. Katheter gelegt, der während des Versuchs mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wurde. Blutproben wurden bei Testbeginn zum Zeitpunkt -60 min, vom Zeitpunkt 0 min bis 30 min im 5-minütigen Abstand und von 30 min bis 120 min im 15-minütigen Rhythmus entnommen. Aus Plasma bzw. Serum der zentrifugierten Blutproben erfolgte dann die Bestimmung von Noradrenalin (NA), Wachstumshormon (GH) und Blutzucker (BZ). Blutdruck und Puls wurden halbstündlich kontrolliert und zudem Aufzeichnungen über subjektive Nebenwirkungen geführt.

Von Außenreizen abgeschirmt lagen die Vp. während der Untersuchungen wach.

Abb. 2



1.3. Laborchemische Bestimmungsmethoden

Das Wachstumshormon (GH) wurde mit einer radioimmunologischen Methode bestimmt. ^{125}J-HGH und HGH-Antiserum stammten von International CIS "Isotopendienst West". Bei dieser Methode liegen die Basalwerte beim Erwachsenen unter 6,5 ng/ml Serum (MOLINATTI 1969, WILLIAMS 1976) und die Empfindlichkeit der Methode bei 0,3 ng/ml.

Das Noradrenalin (NA) wurde mit einer radioenzymatischen Methode bestimmt (HENRY et al. 1975). Radioaktives S-Adenosyl-Methionin (H^3-SAME) lieferte die Fa. Amersham aus England. Die Empfindlichkeit der Methode liegt bei 25 pg.

Der Blutzucker wurde nach der Hexokinase-Methode bestimmt.

1.4. Statistische Berechnungen

Einzelwerte und daraus errechnete Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (Sd), Standardfehler (SE) und Flächenintegrale wurden in Tabellen zusammengefaßt (s. tabellarischer Anhang).

Die $\bar{x}$-, Sd-, SE-Werte und Flächenintegrale des systolischen und diastolischen Blutdrucks (RR) wurden aus dem mittleren RR (diast. RR + 1/3 x Blutdruckamplitude) ermittelt.
Die Flächenintegrale reichen von Zeitpunkt 0 min bis 120 min und wurden nach der Simpson-Regel bestimmt (SIMPSON 1956).
Mit Ausnahme des Wachstumshormons (GH) wurden sie aus Z-transformierten Einzelwerten (0 min : $\bar{x}$ = 100 und Sd = 10) berechnet, da vom Wachstumshormon (GH) abgesehen alle Einzelwerte zum Zeitpunkt 0 min stark schwanken.

Signifikante Unterschiede zwischen den Flächenintegralen wurden mit dem Student-t-test erfaßt.

In Teilstudie I wurden die Untersuchungen, in denen Placebo, DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 mg und 20,0 mg gegeben wurden, der Placebountersuchung gegenübergestellt.

In Teilstudie II wurden die Untersuchungen, in denen DMI 50 mg wiederholt appliziert wurde, mit dem Test verglichen, in dem DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg kombiniert verabreicht wurden.

2. ERGEBNISSE VON TEILSTUDIE I

2.1. Einfluß von Yohimbin (bzw. DMI) auf den NA-Plasmaspiegel

2.1.1. Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels

Bei den Untersuchungen, in denen Placebo, DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 mg und 20,0 mg gegeben wurden, weichen die Nullwerte aller Probanden intra- und interindividuell stark voneinander ab.

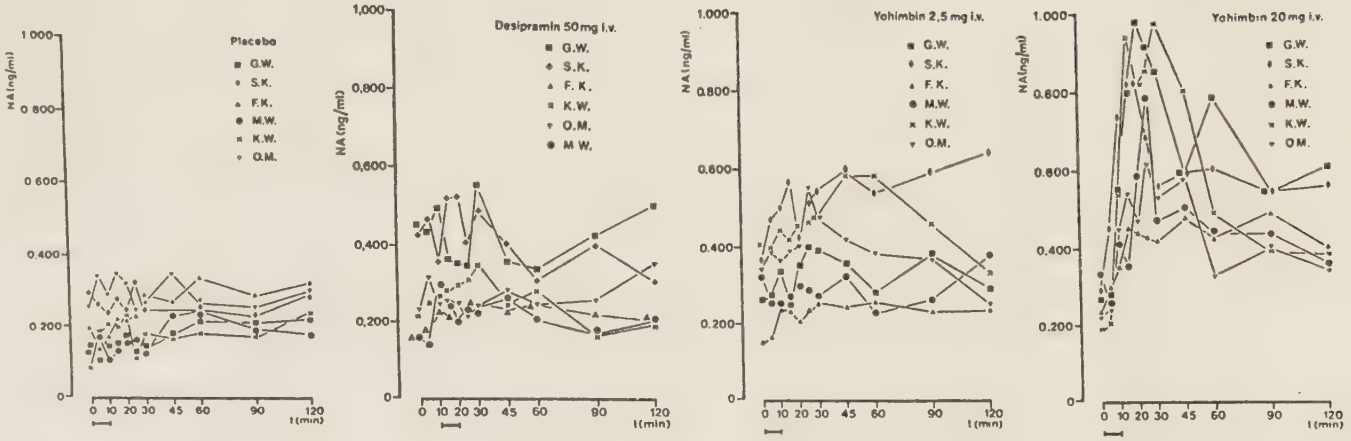
Nach Gabe von Placebo (Tab. 1; Abb. 3) kommt es bei allen Vp. zu leichten Schwankungen des NA-Plasmaspiegels ohne erkennbare Tendenz des Anstiegs.

Nach Gabe von DMI 50 mg (Tab. 2; Abb. 4) zeigen alle Vp. geringe Schwankungen des NA-Plasmaspiegels, wobei sich eine leichte Tendenz des Anstiegs abzeichnet. Die maximale Zunahme der NA-Plasmakonzentration aller Vp. bewegt sich zwischen 82 und 130 pg/ml.

Nach Gabe von Yohimbin 2,5 mg (Tab. 3; Abb. 5) kommt es bei allen Vp. trotz leichter Schwankungen zu einem eindeutigen Anstieg des NA-Plasmaspiegels. Der maximale Anstieg beläuft sich bei 4 Vp. (G.W., F.K., M.W., K.W.) zwischen 55 und 179 pg/ml und bei den 2 weiteren Vp. (O.M. und S.K.) zwischen 213 und 278 pg/ml.

Nach Gabe von Yohimbin 20,0 mg (Tab. 4; Abb. 6) haben alle Vp. einen ausgeprägten NA-Plasmaanstieg. Die maximale Zunahme der NA-Plasmakonzentration liegt zwischen 262 und 783 pg/ml.

Abb. 3,4, 5,6: Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg



2.1.2. Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels

Nach Gabe von Placebo (Tab. 3; Abb. 7) kommt es im Mittel zu leichten Schwankungen des NA-Plasmaspiegels ohne Tendenz eines kontinuierlichen Anstiegs.

Nach Applikation von DMI 50 mg (Tab. 4; Abb. 7) kommt es in den Mittelwerten zu einem leichten NA-Plasmaanstieg. 30 min nach Medikamentengabe ist das Maximum mit 351 pg/ml ± 57 ($\bar{x}$ ± SE) gegenüber einem Ausgangswert von 274 pg/ml ± 53 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht.

Nach Gabe von Yohimbin 2,5 mg (Tab. 5; Abb. 7) zeigt sich in den Mittelwerten ein deutlicher, wenn auch geringer NA-Plasmaanstieg. 45 min nach Medikamentengabe ist mit 420 pg/ml ± 58 ($\bar{x}$ ± SE) gegenüber einem Ausgangswert von 307 pg/ml ± 38 ($\bar{x}$ ± SE) das Maximum erreicht.

Nach Gabe von Yohimbin 20,0 mg (Tab. 6; Abb. 7) kommt es in den Mittelwerten zu einem markanten NA-Plasmaanstieg. Zum Zeitpunkt 0 min beträgt der Wert $\bar{x}$ 255 pg/ml ± 22 ($\bar{x}$ ± SE). Zum Zeitpunkt 25 min ist der maximale Anstieg mit 712 pg/ml ± 71 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht. Danach fallen die Werte im Mittel kontinuierlich ab. Der Mittelwert liegt zum Zeitpunkt 120 min bei 441 pg/ml ± 46 ($\bar{x}$ ± SE) und hat den Ausgangswert noch nicht erreicht.

2.1.3. Flächenintegrale des NA-Plasmaspiegels

Die einzelnen und mittleren Flächenintegrale des NA-Plasmaspiegels bei Placebo, DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg finden sich in Tabelle 1 bis 4. Die Abb. 8 zeigt, daß die mittleren Flächen von beiden Yohimbindosierungen, nicht aber von DMI, größer sind als bei Placebo. Signifikant ist der Unterschied nur zwischen Placebo und 20,0 mg Yohimbin (*$p < 0{,}01\%$).

Aus den Einzel- und Mittelwerten wird klar, daß DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 mg den NA-Spiegel geringfügig und Yohimbin 20,0 mg den NA-Spiegel markant steigert. Ein signifikanter Unterschied von Yohimbin 20,0 mg und Placebo zeigt sich in den Flächenintegralen.

Abb. 7:
Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg

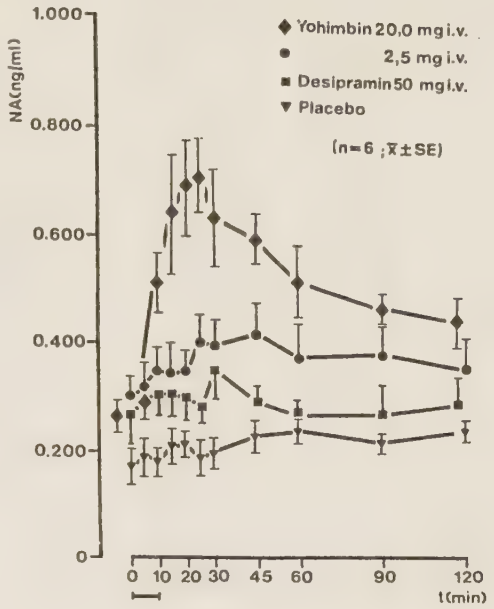
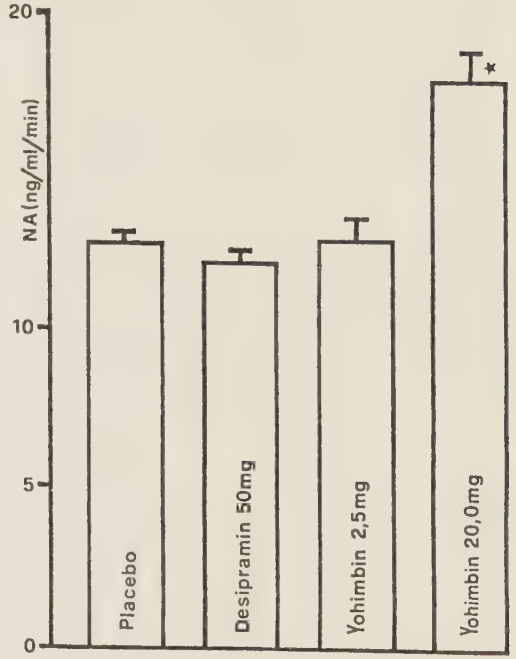


Abb. 8:
Mittlere Flächenintegrale des NA-Plasmaspiegels (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg



2.2. Einfluß von Yohimbin (bzw. DMI) auf die GH-Sekretion

2.2.1. Einzelwerte der GH-Sekretion

Bei den Untersuchungen, in denen Placebo, DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 mg und 20,0 mg gegeben wurden, haben alle Probanden zum Zeitpunkt 60 und 0 min vor Applikation der Substanzen in allen Einzeluntersuchungen basale GH-Werte (< 6,5 ng/ml).

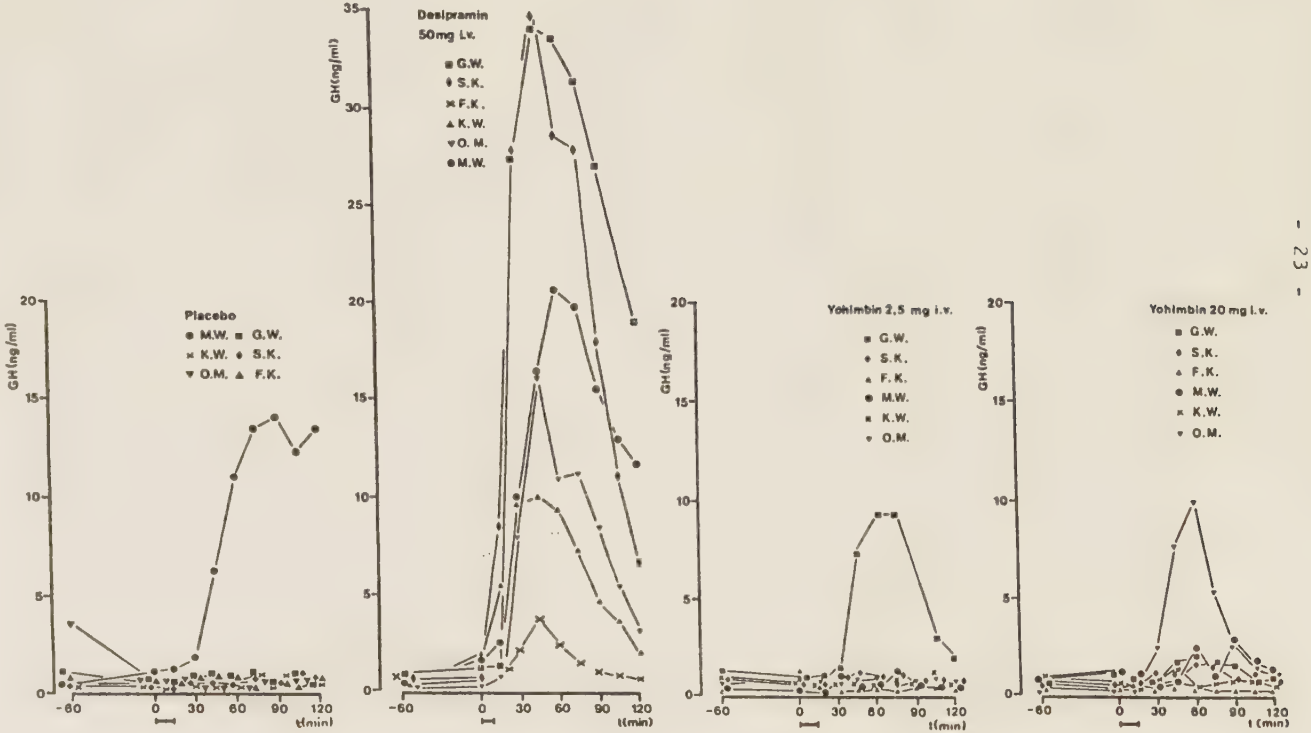
Nach Gabe von Placebo (Tab. 5; Abb. 9) kommt es mit Ausnahme einer Vp. zu keinen erhöhten GH-Werten über 6,5 ng/ml. Lediglich die Vp. M.W. zeigt eine GH-Stimulation, die zum Zeitpunkt 90 min mit 14,07 ng/ml ihr Maximum erreicht.

Nach Gabe von DMI 50 mg (Tab. 6; Abb. 10) zeigen mit Ausnahme einer Vp. alle eine GH-Stimulation, die Werte zwischen 10,11 und 34,75 ng/ml erreicht. Die eine Vp. F.K., die vor Applikation der Substanz Basalwerte von 0,66 und 0,57 ng/ml aufweist, zeigt eine geringfügige GH-Werterhöhung von 3,81 ng/ml zum Zeitpunkt 45 min.

Nach Applikation von Yohimbin 2,5 mg (Tab. 7; Abb. 11) kommt es mit einer Ausnahme bei allen Vp. zu keiner GH-Werterhöhung. Die Vp. G.W. hat zum Zeitpunkt 75 min 9,42 ng/ml.

Nach Applikation von Yohimbin 20,0 mg (Tab. 8; Abb. 12) zeigt ebenfalls nur eine Vp. erhöhte GH-Werte, wohingegen alle anderen Vp. GH-Werte unter 6,5 ng/ml haben. Die eine Vp. O.M. erreicht zum Zeitpunkt 60 min einen GH-Wert von 9,99 ng/ml.

Abb. 9,10, 11,12: Einzelwerte der GH-Sekretion (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg



2.2.2. Mittelwerte der GH-Sekretion

In den Mittelwerten kommt es nach Applikation von Placebo (Tab. 5; Abb. 13) zu keinem Wert über 6,5 ng/ml. Der höchste Wert ist zum Zeitpunkt 90 min mit 2,86 ng/ml ± 2,24 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht.

Nach Applikation von DMI 50 mg (Tab. 6; Abb. 13) kommt es im Mittel zu einer eindeutigen GH-Stimulation. Zum Zeitpunkt 0 min beträgt der Wert $\bar{x}$ 0,91 ng/ml ± 0,17 ($\bar{x}$ ± SE). Zum Zeitpunkt 45 min ist der maximale GH-Anstieg mit 19,31 ng/ml ± 5,17 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht. Hiernach fallen die Werte im Mittel wieder ab. Der Mittelwert liegt zum Zeitpunkt 120 min bei 7,25 ng/ml ± 2,84 ($\bar{x}$ ± SE) und hat noch keine Basalwerte erreicht.

Nach Gabe von Yohimbin 2,5 mg (Tab. 7; Abb. 13) und 20,0 mg (Tab. 8; Abb. 13) kommt es im Mittel zu keiner GH-Werterhöhung über 6,5 ng/ml. Die höchsten Werte werden hier nach Yohimbin 2,5 mg mit 2,20 ng/ml ± 1,45 ($\bar{x}$ ± SE) und nach Yohimbin 20,0 mg mit 2,86 ng/ml ± 1,47 ($\bar{x}$ ± SE) ermittelt.

2.2.3. Flächenintegrale der GH-Sekretion

Die einzelnen und mittleren Flächenintegrale der GH-Sekretion bei Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg werden in Tabelle 5 bis 8 angegeben.
In Abb. 14 wird deutlich, daß nur die mittlere Fläche von DMI 50 mg, nicht aber von Yohimbin 2,5 und 20,0 mg größer ist als bei Placebo und nur für DMI eine Signifikanz errechnet werden konnte ($*p < 0,05\%$).

Sowohl aus den Einzel- und Mittel-, wie auch aus den Flächenwerten geht hervor, daß nur DMI 50 mg, nicht aber Yohimbin, eine GH-Stimulation bewirkt.

Abb. 13:
Mittelwerte der GH-Sekretion (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg

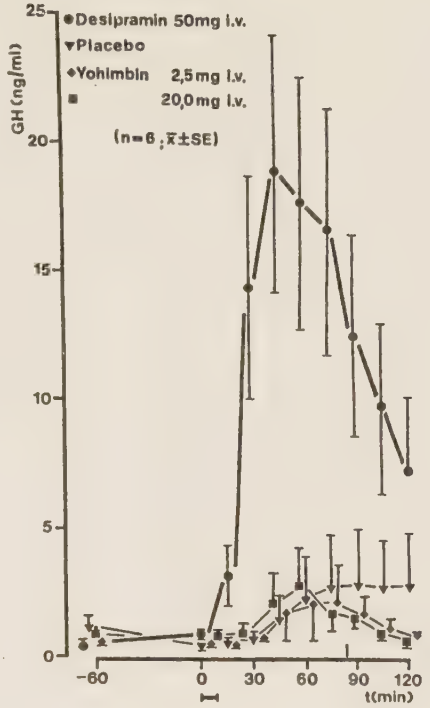
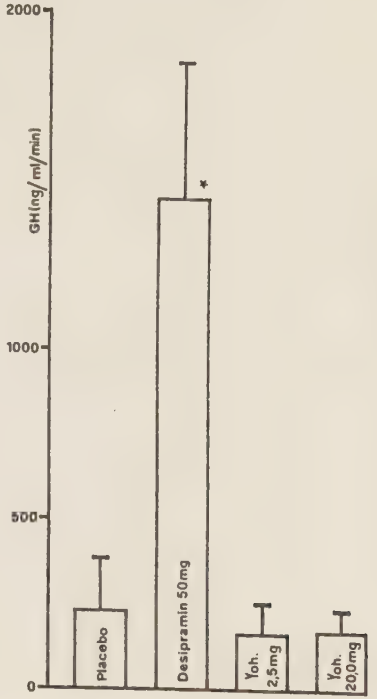


Abb. 14:
Mittlere Flächenintegrale der GH-Sekretion (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. nach i.v. Gabe von Placebo, Desipramin 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg



2.3. Zusatzparameter von Teilstudie I

2.3.1. Puls, Blutdruck

Der Pulsanstieg nach DMI 50 mg wird sowohl in den Einzel- und Mittelwerten als auch in den Flächenintegralen deutlich und ist gegenüber Placebo signifikant ($p < 0,05\%$). Bei beiden Yohimbindosierungen kommt es in den Einzel-, Mittel- und Flächenwerten nur zu einem leichten Pulsanstieg ohne Signifikanz gegenüber Placebo (Tab. 9 - 12).

Einzel-, Mittel- und Flächenwerte weisen auf einen Blutdruckanstieg durch DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg hin. Im Vergleich zu Placebo ist der Anstieg nicht signifikant (Tab. 13 - 16).

2.3.2. Blutzucker (BZ)

Weder in den Einzel- und Mittelwerten noch in den Flächenintegralen zeigt sich nach DMI 50 mg und Yohimbin 2,5 und 20,0 mg eine Wirkung auf die BZ-Serumkonzentration (Tab. 17 - 20).

2.3.3. Nebenwirkungen

Nach Placebo traten keine Nebenwirkungen auf. Nach Applikation vom DMI 50 mg wurde vereinzelt über Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet. Nach Verabreichung von Yohimbin 2,5 und 20,0 mg klagten manche Vp. über Schwindel, Übelkeit und Kältegefühl.

2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilstudie I

Nach deskriptiver und statistischer Auswertung unserer Untersuchungen mit Yohimbin (bzw. DMI) sind wir zu folgendem Ergebnis gekommen:

Yohimbin erhöht den NA-Plasmaspiegel ohne Wachstumshormon (GH) zu stimulieren. Bereits in einer Dosierung von 2,5 mg steigert Yohimbin den NA-Plasmaspiegel; signifikant hingegen wird der NA-Anstieg gegenüber Placebo erst nach Gabe von 20,0 mg Yohimbin ($p < 0{,}001\%$).

Desipramin (DMI) 50 mg erhöht den NA-Plasmaspiegel geringfügig und stimuliert die GH-Sekretion signifikant ($p < 0{,}05\%$).

Puls und Blutdruck steigen nach Gabe von Yohimbin und DMI an. Allein der Pulsanstieg durch DMI ist gegenüber Placebo signifikant ($p < 0{,}05\%$). Yohimbin und DMI führen zu keiner Blutzucker (BZ)-Veränderung. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden weder unter Yohimbin noch unter DMI beobachtet.

3. ERGEBNISSE VON TEILSTUDIE II

3.1. Wirkung von Yohimbin in Kombination mit Desipramin (DMI) auf den NA-Plasmaspiegel

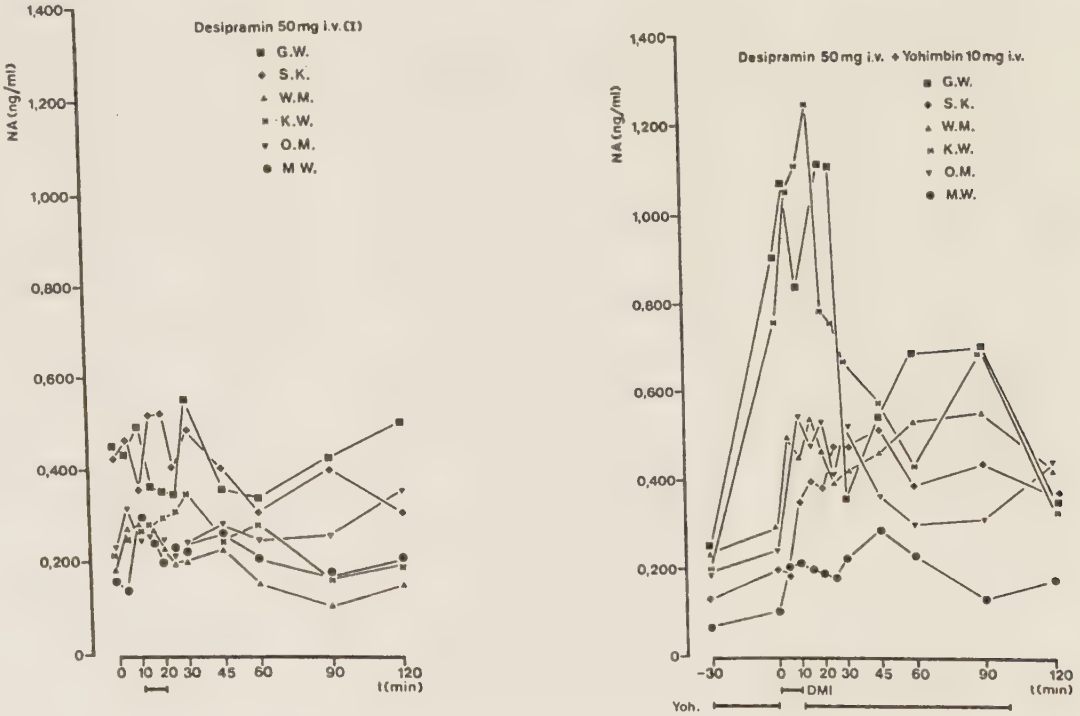
3.1.1. Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels

Bei den Untersuchungen, in denen DMI 50 mg allein und DMI 50 mg kombiniert mit Yohimbin 10 mg gegeben wurden, sind die Nullwerte aller Probanden intra- und interindividuell starken Schwankungen unterlegen.

Nach Gabe von DMI 50 mg (Tab. 21; Abb. 15) kommt es bei allen Vp. zu einem leichten NA-Plasmaanstieg. Die maximale Zunahme des NA-Plasmaspiegels bei allen Vp. liegt zwischen 92 und 130 pg/ml.

Nach kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg (Tab. 22; Abb. 16) wird bei allen Vp. ein deutlicher NA-Plasmaanstieg gemessen. Der NA-Anstieg, der unter Yohimbin beobachtet wird, erhöht sich bei allen Vp. zusätzlich nach Gabe von DMI weiter von maximal 217 bis 1052 pg/ml.

Abb. 15,16: Einzelwerte des NA-Plasmaspiegels (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. nach i.v. Gabe von Desipramin 50 mg allein und kombinierter i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

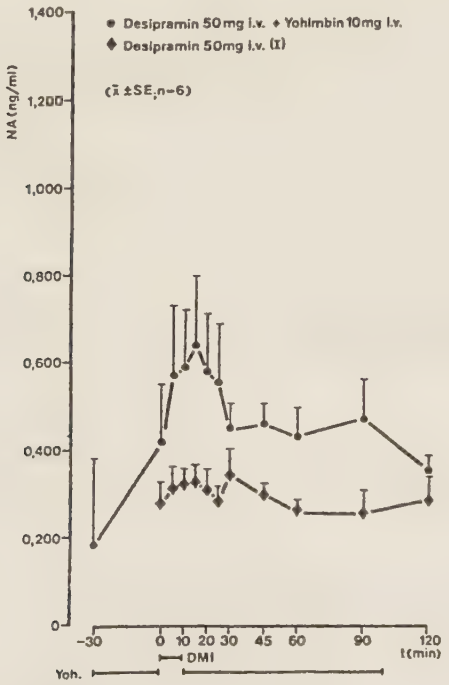


3.1.2. Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels

Nach Applikation von DMI 50 mg (Tab. 21; Abb. 17) kommt es im Mittel zu einem leichten NA-Plasmaanstieg. Das Maximum ist zum Zeitpunkt 30 min nach Gabe der Substanz mit 344 pg/ml ± 60 ($\bar{x}$ ± SE) gegenüber einem Nullwert von 277 pg/ml ± 51 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht. Hiernach fallen die Werte im Mittel wieder ab. Der Mittelwert beträgt zum Zeitpunkt 120 min 285 pg/ml ± 53 ($\bar{x}$ ± SE) und liegt damit geringfügig über dem Ausgangswert.

Nach kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg (Tab. 22; Abb. 17) kommt es in den Mittelwerten zu einem deutlichen NA-Plasmaanstieg. Vor Applikation von DMI kommt es bereits unter Yohimbin zu einem steilen Anstieg der NA-Plasmakonzentration von 180 pg/ml ± 202 ($\bar{x}$ ± SE) zum Zeitpunkt -30 min auf 416 pg/ml ± 135 ($\bar{x}$ ± SE) zum Zeitpunkt 0 min. Nach Medikation von DMI 50 mg steigt der NA-Plasmaspiegel weiter an und erreicht zum Zeitpunkt 15 min das Maximum mit 639 pg/ml ± 160 ($\bar{x}$ ± SE). Danach fallen die Werte im Mittel wieder ab. Zum Zeitpunkt 120 min hat der Wert $\bar{x}$ mit 348 pg/ml ± 38 ($\bar{x}$ ± SE) den Nullwert unterschritten.

Abb. 17:
Mittelwerte des NA-Plasmaspiegels ($\pm$ SE) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. nach erster Gabe von Desipramin 50 mg und nach kombinierter Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg



Die Untersuchungen, bei denen DMI 50 mg allein und DMI 50 mg in Kombination mit Yohimbin 10 mg verabreicht wurden, lassen sich, da für beide Tests zum Zeitpunkt 0 min eine andere Ausgangsbasis herrscht, nicht miteinander vergleichen. Bei der kombinierten Untersuchung kommt es bereits vor Gabe von DMI unter Yohimbin zwischen -30 und 0 min zu einem steilen NA-Plasmaanstieg.

Einzel- und Mittelwerte bei kombinierter Gabe von Yohimbin 10 mg und DMI 50 mg lassen erkennen, daß Yohimbin zu einem klaren NA-Plasmaanstieg führt, der durch DMI noch weiter erhöht wird.

3.2. Wirkung von Yohimbin auf die durch Desipramin (DMI) induzierte GH-Sekretion

3.2.1. Einzelwerte der GH-Sekretion

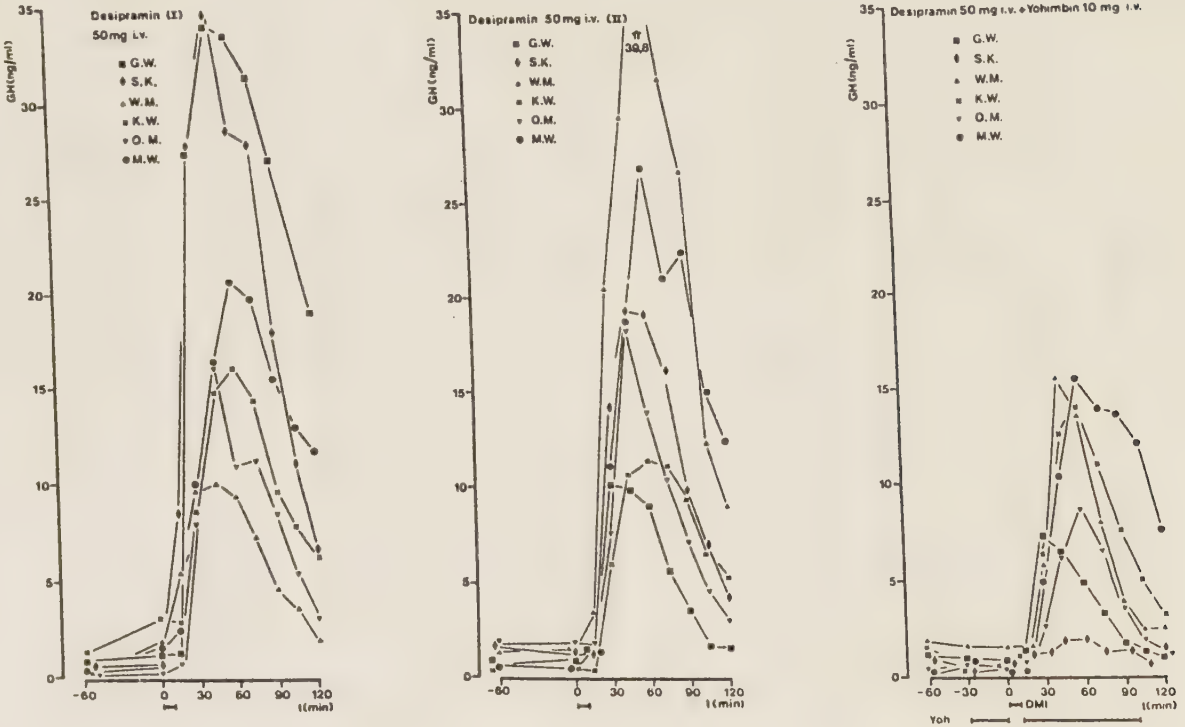
Bei der ersten und wiederholten Untersuchung mit DMI 50 mg haben alle Probanden zum Zeitpunkt 60 und 0 min vor Applikation der Substanz in allen Einzeluntersuchungen basale GH-Werte (6,5 ng/ml). Auch bei der Untersuchung, in der DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg kombiniert verabreicht wurden, liegen alle GH-Werte zum Zeitpunkt 60 und 30 min vor Applikation der Substanzen im Basalbereich (6,5 ng/ml).

Nach erster Gabe von DMI 50 mg (Tab. 23; Abb. 18) zeigen alle Vp. eine GH-Stimulation, die Werte zwischen 10,11 und 34,75 ng/ml erreicht.

Auch nach wiederholter Gabe von DMI 50 mg (Tab. 24; Abb. 19) kommt es bei allen Vp. zu einer GH-Stimulation. Sie erreicht Werte zwischen 10,11 und 39,80 ng/ml.

Bei kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg (Tab. 25; Abb. 20) zeigen 5 Vp. eine GH-Stimulation. Die GH-Maxima bewegen sich zwischen 7,53 und 15,45 ng/ml. Bei der 6. Vp. S.K. findet sich lediglich eine GH-Werterhöhung von 0,66 ng/ml zum Zeitpunkt 0 min auf 1,98 ng/ml zum Zeitpunkt 60 min.

Abb. 18,19, 20: Einzelwerte der GH-Sekretion (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. nach i.v. Gabe von Desipramin 50 mg allein und kombinierter i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg



3.2.2. Mittelwerte der GH-Sekretion

Nach erster Gabe von DMI 50 mg (Tab. 23; Abb. 21) kommt es im Mittel zu einem deutlichen GH-Anstieg. Zum Zeitpunkt 0 min beträgt der Wert $\bar{x}$ 1,35 ng/ml ± 0,40 ($\bar{x}$ ± SE). Zum Zeitpunkt 45 min ist der maximale GH-Anstieg mit 21,14 ng/ml ± 4,32 ($\bar{x}$ ± SE) erreicht. Danach fallen die Werte im Mittel wieder ab, ohne zum Zeitpunkt 120 min Basalwerte erreicht zu haben.

Auch nach wiederholter Gabe von DMI 50 mg (Tab. 24; Abb. 21) kommt es im Mittel zu einem eindeutigen GH-Anstieg. Hier beträgt der Mittelwert zum Zeitpunkt 0 min 1,12 ng/ml ± 0,22 ($\bar{x}$ ± SE); er erreicht den höchsten Anstieg mit 19,97 ng/ml ± 4,74 ($\bar{x}$ ± SE) zum Zeitpunkt 60 min und fällt dann kontinuierlich ab bis zu einem Wert von 5,91 ng/ml ± 1,63 ($\bar{x}$ ± SE) zum Zeitpunkt 120 min.

Bei kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg (Tab. 25; Abb. 21) bleibt die GH-Stimulation in den Mittelwerten eindeutig, doch weniger markant. Der Wert $\bar{x}$ beträgt zum Zeitpunkt 0 min 0,79 ng/ml ± 0,19 ($\bar{x}$ ± SE). Der maximale GH-Anstieg wird mit 9,75 ng/ml ± 2,23 ($\bar{x}$ ± SE) zum Zeitpunkt 60 min erreicht. Hiernach fallen die Werte im Mittel ab und erreichen nach 105 min basale GH-Werte.

3.2.3. Flächenintegrale der GH-Sekretion

Die einzelnen und mittleren Flächenintegrale der GH-Sekretion bei wiederholter Gabe von Desipramin 50 mg und kombinierter Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg werden in Tabelle 25 bis 27 angegeben.
Aus Abb. 22 ist ersichtlich, daß die mittlere Fläche bei kombinierter Gabe von DMI und Yohimbin wesentlich kleiner ist als bei wiederholter alleiniger Gabe von DMI. Hierfür ließen sich signifikante Unterschiede errechnen (*$p < 0,05\%$).

Sowohl aus den Einzel- und Mittel-, als auch aus den Flächenwerten läßt sich ableiten, daß Yohimbin die durch DMI induzierte GH-Stimulation hemmt.

Abb. 21:
Mittelwerte der GH-Sekretion (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. nach erster und zweiter Gabe von Desipramin 50 mg und nach kombinierter Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

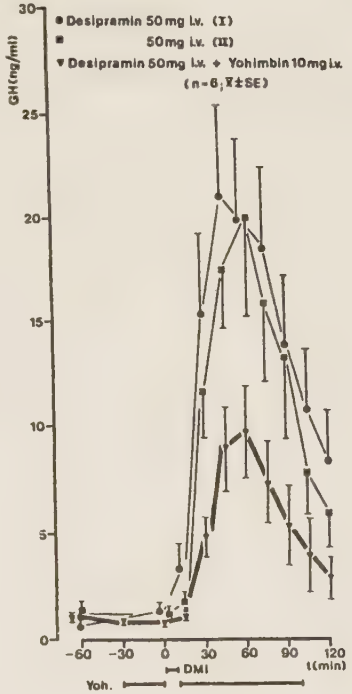
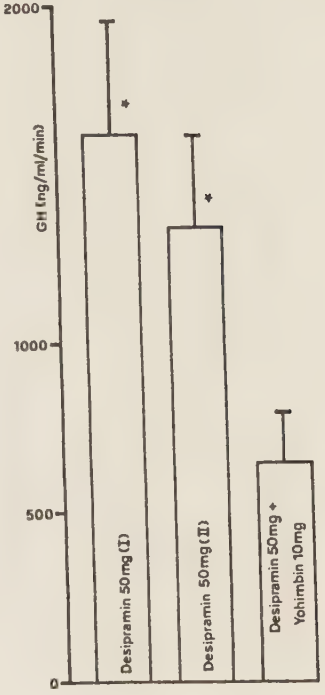


Abb. 22:
Mittlere Flächenintegrale der GH-Sekretion (± SE) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. nach erster und zweiter Gabe von Desipramin 50 mg und nach kombinierter Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg



3.3. Zusatzparameter von Teilstudie II

3.3.1. Puls, Blutdruck

Einzel-, Mittel- und Flächenwerte machen deutlich, daß Puls und Blutdruck nach kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg stärker ansteigen als nach alleiniger Gabe von DMI 50 mg. Ein signifikanter Unterschied läßt sich jedoch nicht berechnen (Tab. 26 - 31).

3.3.2. Blutzucker (BZ)

Bei kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg findet sich in den Einzel-, Mittel- und Flächenwerten gegenüber der alleinigen Gabe von DMI 50 mg kein wesentlicher Unterschied des BZ-Spiegels (Tab. 32 - 34).

3.3.3. Nebenwirkungen

Nach alleiniger Gabe von DMI 50 mg traten bei einigen Vp. Müdigkeit und Übelkeit auf. Nach kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg kam es bei allen Vp. zu Frösteln im Wechsel mit Hitzewallungen und zu Übelkeit und Angstzuständen.

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilstudie II

Die Untersuchungen mit Desipramin (DMI) allein und DMI in Kombination mit Yohimbin haben nach deskriptiver und statistischer Auswertung zu folgendem Ergebnis geführt:

Der NA-Plasmaspiegel nach kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg ist größer als nach alleiniger Gabe von DMI 50 mg.

Die GH-Stimulation durch DMI ist reproduzierbar und wird von Yohimbin signifikant gehemmt ($p < 0,05\%$).

Puls und Blutdruck steigen nach kombinierter Gabe von DMI und Yohimbin stärker an als nach alleiniger Gabe von DMI. Der Blutzucker (BZ) bleibt bei beiden Untersuchungen unbeeinflußt. Ernsthafte Nebenwirkungen traten bei keiner der Untersuchungen auf.

III DISKUSSION

1. Diskussion von Teilstudie I

1.1. Einfluß von Yohimbin (bzw. DMI) auf den NA-Plasmaspiegel

Yohimbin steigert den NA-Plasmaspiegel signifikant. Der NA-Spiegel ist sowohl nach 2,5 mg als auch nach 20,0 mg Yohimbin gegenüber Placebo erhöht. Eine Signifikanz zeichnet sich erst bei 20,0 mg Yohimbin ab. Die Wirkung von Yohimbin auf die NA-Konzentration beim Menschen könnte somit dosisabhängig sein, wie es STARKE et al. (1975) im Tierexperiment zeigen konnten.

Der Anstieg des NA-Spiegels ist dem $alpha_2$-Antagonismus der Substanz zuzuschreiben, da Oxymetazolin, ein selektiver $alpha_2$-Agonist, diese Wirkung von Yohimbin supprimierte (STARKE et al. 1975).
Unsere Untersuchung bestätigt damit die These, wonach $alpha_2$-Rezeptorblocker die präsynaptische NA-Freisetzung fördern.

Die NA-Wiederaufnahme-hemmende Substanz DMI bewirkt einen leichten, statistisch nicht signifikanten NA-Plasmaanstieg, wie auch FARNEBO et HAMBERGER (1971) zeigen konnten. Der geringfügige Anstieg des NA-Spiegels kann dahingehend interpretiert werden, daß DMI die NA-Konzentration im synaptischen Spalt durch die Wiederaufnahme-Hemmung zwar erhöht, daß dieser NA-Anstieg aber sofort über die negative Rückkopplung der präsynaptischen alpha-Rezeptoren die weitere Transmitterfreisetzung einschränkt bzw. unterbindet. Der vorübergehende NA-Anstieg im synaptischen Spalt würde sich dann kaum in der NA-Plasmakonzentration widerspiegeln (LANGER 1974).

1.2. Einfluß von Yohimbin (bzw. DMI) auf die GH-Sekretion

Yohimbin führt weder in einer Dosierung von 2,5 mg noch von 20,0 mg zu einer GH-Stimulation.

Nach Gabe von Placebo und Yohimbin 2,5 mg und 20,0 mg kommt es jeweils bei einem Probanden zu einer GH-Erhöhung. Die Ursache der GH-Sekretionserhöhung ist in einer spontanen physiologisch bedingten GH-Stimulation zu suchen, wie sie von FINKELSTEIN et al. (1972) beschrieben wurde.

5 der 6 Probanden zeigen nach DMI 50 mg eine eindeutige GH-Stimulation. Beim 6. Probanden kommt es zu einem leichten GH-Anstieg, der jedoch Basalwerte nicht überschreitet.

Yohimbin führt bei denselben Probanden zu keiner GH-Stimulation, obwohl es den NA-Plasmaspiegel erhöht.
Einleitend wurde anhand zahlreicher Untersuchungen belegt, daß das noradrenerge System eine GH-stimulierende Wirkung hat.
Beim Menschen lösen noradrenerge alpha-Rezeptor-stimulierende Substanzen (IMURA et al. 1971, LANCRANJAN et MARBACH 1977, MATUSSEK et HIPPIUS 1977) und bei Tieren selbst direkte NA-Injektionen in den 3. Ventrikel (TOIVOLA et GALE 1972) eine GH-Stimulation aus.
Yohimbin muß demzufolge entweder in den angewandten Dosierungen präsynaptische ($alpha_2$) und postsynaptische ($alpha_1$) alpha-Rezeptoren zugleich blockieren, oder aber, die $alpha_2$-Rezeptoren sind nicht, wie postuliert, alleine präsynaptisch sondern auch postsynaptisch lokalisiert.
In beiden Fällen könnte das erhöhte Transmitterangebot nicht an der Postsynapse angreifen und eine GH-Stimulation auslösen.

2. Diskussion von Teilstudie II

2.1. Wirkung von Yohimbin in Kombination mit Desipramin (DMI) auf den NA-Plasmaspiegel

Unter Yohimbin alleine kommt es zu einem eindeutigen NA-Plasmaanstieg. Nach zusätzlicher Applikation von DMI 50 mg steigt der NA-Plasmaspiegel weiter steil an.
Der zweite NA-Anstieg nach zusätzlicher Gabe von DMI ist vermutlich auf den NA-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt dieser Substanz zurückzuführen. Die Steilheit des NA-Plasmaanstiegs nach kombinierter Gabe von DMI und Yohimbin könnte aus dem Zusammenspiel von Wiederaufnahmehemmung durch DMI und $alpha_2$-Antagonismus durch Yohimbin resultieren.

2.2. Wirkung von Yohimbin auf die durch DMI induzierte GH-Stimulation

Bei kombinierter Gabe von DMI 50 mg und Yohimbin 10 mg ist der GH-Anstieg signifikant kleiner als bei alleiniger Gabe von 50 mg DMI. Yohimbin hemmt somit den durch DMI provozierten GH-Anstieg; so daß von einer Blockade postsynaptischer alpha-Rezeptoren durch Yohimbin ausgegangen werden muß.

Das Ergebnis steht in Einklang mit anderen Untersuchungen, wonach alpha-Rezeptoren die GH-Sekretion fördern und durch alpha-Rezeptorblockade eine GH-Stimulation unterdrückt werden kann.

Die Probanden wurden wiederholt mit 50 mg DMI getestet. Beide Male zeigen alle Probanden eine deutliche GH-Stimulation. Hier-

mit wird die Reproduzierbarkeit der durch DMI bedingten GH-Stimulation, wie sie LAAKMANN (1980) nachgewiesen hat, bestätigt.

IV ZUSAMMENFASSUNG

Die Änderung der Hypophysenvorderlappen (HVL)-Hormonsekretion durch Psychopharmaka läßt beim gesunden Menschen einerseits Rückschlüsse darüber zu, wie diese Substanzen aminerge Neuronensysteme beeinflussen, andererseits kann sie zur spezifischen Wirkung der psychotropen Substanzen auf die biogenen Amine in Beziehung gebracht werden.

Diesem neuen Forschungsansatz folgend haben wir in Teilstudie I dieser Arbeit die Wirkung des alpha$_2$-Antagonisten Yohimbin auf den Noradrenalin (NA)-Plasmaspiegel und auf die Wachstumshormon (GH)-Sekretion bei 6 gesunden Männern untersucht. Yohimbin bewirkte in einer Dosierung von 2,5 mg einen leichten und nach Gabe von 20,0 mg einen signifikanten Anstieg des NA-Plasmaspiegels. Beide Dosierungen ließen die GH-Sekretion unbeeinflußt.

In Teilstudie II haben wir an 6 gesunden Männern die Wirkung von Yohimbin auf die durch Desipramin (DMI) induzierte GH-Stimulation untersucht. Yohimbin hemmte die durch DMI bedingte GH-Sekretion signifikant.

Während nach alleiniger Gabe von Yohimbin und Desipramin nur vereinzelt über Übelkeit geklagt wurde, kam es bei kombinierter Gabe der Substanzen bei allen Probanden zu Angstzuständen.

Da Yohimbin, obwohl es den NA-Plasmaspiegel erhöht, die GH-Sekretion nicht stimuliert, aber die durch DMI bedingte GH-Sekretion unterdrückt, müßte Yohimbin auch die postsynaptischen (alpha$_1$)-Rezeptoren blockieren, oder aber, die alpha$_2$-Rezeptoren sind postsynaptisch lokalisiert.

Die alpha-Rezeptorblockade durch Yohimbin hemmt die GH-Sekretion. Somit wird durch unsere Untersuchung der Einfluß des noradrenergen Systems auf die GH-Sekretion aufs neue bestätigt.

V TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 1: MA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von Placebo und das Flächenintegral (pg/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	135	290	192	128	80	255	180	81	33
5	103	257	134	180	178	339	199	86	35
10	148	230	166	102	202	285	189	65	27
15	142	273	218	139	199	344	219	79	32
20	157	239	212	160	238	318	221	60	25
25	128	321	233	163	109	236	198	80	33
30	135	241	285	131	178	268	206	68	28
45	173	244	266	229	162	349	237	68	28
60	214	244	334	241	176	261	245	53	22
90	206	226	285	190	169	253	222	43	18
120	219	286	270	175	235	299	247	47	19
Flächenintegral *	12030	13057	13285	12162	11974	13608	12686	715	292

* Flächenintegral wurde aus Z-transformierten Einzelwerten errechnet.

Tab. 2: MA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und das Flächenintegral (pg/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	449	425	164	164	217	226	274	129	53
5	436	465	182	140	248	315	298	133	54
10	493	355	230	292	269	245	314	98	40
15	363	518	216	259	279	263	316	110	45
20	353	522	222	205	298	246	308	118	48
25	349	401	230	224	309	215	288	77	31
30	554	486	246	236	347	239	351	139	57
45	357	403	233	259	248	279	297	68	28
60	339	307	245	209	283	247	272	47	19
90	427	400	218	167	165	258	273	115	54
120	503	306	202	202	197	351	294	121	49
Flächenintegral *	13263,3	13087,2	11485,2	11352,2	11638,2	11935,2	12126,9	836,8	341,6

Tab. 3: NA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von Yohimbin 2,5 mg und das Flächenintegral (pg/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	263	365	147	320	405	340	307	92	38
5	271	469	164	257	397	385	324	112	46
10	339	499	237	246	443	361	354	105	43
15	252	564	230	262	416	389	352	129	53
20	352	424	203	301	451	402	356	92	38
25	402	510	230	286	461	553	407	127	52
30	391	541	252	269	474	472	400	118	48
45	357	592	243	324	584	419	420	142	58
60	283	539	255	228	582	381	378	151	62
90	379	591	229	263	458	368	381	132	54
120	292	643	235	375	332	247	354	151	62
Flächen-integral *	11673,3	15340,0	11028,7	11700,0	14231,3	12978,8	12825,4	1682,0	686,7

Tab. 4: NA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von Yohimbin 20,0 mg und das Flächenintegral (pg/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	267	291	227	332	187	223	255	53	22
5	267	450	296	248	204	242	285	87	36
10	571	731	349	406	550	448	509	138	56
15	805	811	449	354	935	543	650	233	95
20	979	814	438	588	815	466	683	218	89
25	906	684	426	786	850	618	712	175	71
30	848	559	417	469	970	525	631	224	91
45	595	593	472	501	804	579	591	116	47
60	787	602	428	437	488	329	512	162	66
90	543	541	489	436	390	399	466	68	28
120	609	557	398	359	381	341	441	113	46
Flächen-integral *	20854,8	19057,7	16084,8	16318,8	19026,0	15947,0	17881,5	2046,8	835,6

Tab. 5: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von Placebo und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	1.11	0.48	1.05	0.57	0.54	3.66	1.24	1.22	0.50
0	0.75	0.42	0.66	1.20	0.51	0.60	0.69	0.28	0.11
15	0.66	0.30	0.54	1.32	0.57	0.66	0.68	0.34	0.14
30	0.84	0.57	0.75	1.89	0.45	0.66	0.86	0.52	0.21
45	0.93	0.54	0.72	6.30	0.57	0.30	1.56	2.33	0.95
60	0.75	0.45	0.69	11.01	0.63	0.30	2.31	4.27	1.74
75	0.96	0.63	0.60	13.47	0.63	0.30	2.77	5.25	2.14
90	0.66	0.60	0.60	14.07	0.57	0.66	2.86	5.49	2.24
105	0.99	0.93	0.69	12.33	0.75	0.87	2.76	4.69	1.91
120	0.63	0.72	0.78	13.41	0.84	0.66	2.84	5.18	2.11
Flächen-integral	100,2	69,9	78,6	1011,2	73,7	65,1	233,1	381,4	155,7

Tab. 6: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	0.81	0.81	0.66	0.39	0.51	0.30	0.58	0.22	0.09
0	1.14	0.96	0.57	1.50	0.99	0.30	0.91	0.42	0.17
15	1.29	8.07	1.08	2.55	5.40	0.87	3.21	2.92	1.19
30	27.33	27.75	2.22	10.44	9.84	8.52	14.35	10.63	4.34
45	34.20	34.75	3.81	16.35	10.11	16.62	19.31	12.66	5.17
60	33.50	28.65	2.46	20.70	9.30	10.98	17.60	12.05	4.92
75	31.25	27.90	1.53	19.71	7.32	11.25	16.49	11.78	4.81
90	27.09	18.21	1.11	15.57	4.59	8.55	12.52	9.62	3.93
105	23.31	11.28	0.96	13.11	3.66	5.58	9.65	8.11	3.31
120	18.96	6.75	0.75	11.67	1.98	3.39	7.25	6.96	2.84
Flächen-integral	2700,7	2424,7	212,1	1567,4	782,0	985,4	1445,4	971,9	396,8

Tab. 7: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von Yohimbin 2,5 mg und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	0.81	0.72	0.30	0.36	0.75	0.69	0.61	0.22	0.09
0	0.70	0.60	1.05	0.39	0.75	0.87	0.73	0.23	0.09
15	0.85	0.60	0.42	0.30	0.69	0.69	0.59	0.19	0.08
30	1.29	0.90	0.30	1.02	0.69	0.66	0.81	0.34	0.14
45	7.38	1.02	0.30	0.36	0.72	0.90	1.78	2.76	1.13
60	9.40	0.69	0.36	0.60	0.90	0.90	2.14	3.56	1.45
75	9.42	1.08	0.30	1.20	0.84	0.36	2.20	3.56	1.45
90	6.07	0.63	0.45	0.45	0.84	0.69	1.52	2.23	0.91
105	3.13	0.54	0.42	0.30	1.17	0.87	1.07	1.06	0.43
120	1.83	0.60	0.36	0.36	0.87	0.81	0.81	0.55	0.22
Flächen-integral	595,9	93,0	47,0	67,7	100,8	87,3	165,3	211,8	86,5

Tab. 8: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von Yohimbin 20,0 mg und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	0.75	0.72	0.60	0.84	0.90	0.42	0.71	0.17	0.07
0	1.23	0.51	0.36	1.26	0.75	0.30	0.74	0.43	0.18
15	0.75	0.72	0.57	0.81	0.48	0.45	0.63	0.15	0.06
30	1.08	0.75	0.45	0.69	0.81	2.43	1.04	0.71	0.29
45	1.08	1.83	0.63	0.84	1.47	7.65	2.25	2.68	1.09
60	1.66	1.95	0.51	2.52	0.51	9.99	2.86	3.59	1.47
75	1.68	1.47	0.30	0.99	0.69	5.34	1.75	1.83	0.75
90	1.60	0.84	0.30	2.91	0.87	2.64	1.53	1.06	0.43
105	0.84	0.78	0.30	1.71	0.78	1.47	0.98	0.52	0.21
120	1.06	0.81	0.30	1.35	0.51	1.08	0.85	0.39	0.16
Flächen-integral	141,9	138,0	51,9	161,3	96,6	455,7	174,2	143,4	58,5

Tab. 9,10, 11,12: Puls (min^{-1}) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

1.) Placebo
2.) Desipramin 50 mg
3.) Yohimbin 2,5 mg
4.) Yohimbin 20,0 mg

sowie das Flächenintegral (min^{-1} x min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	58	66	63	87	64	75	69	10.5	4.3
30	63	62	67	84	59	66	67	8.9	3.6
60	63	59	70	72	61	66	65	5.1	2.1
90	61	60	71	86	71	63	69	9.8	4.0
120	64	64	67	79	71	69	66	6.5	2.7
Flächenintegral *	11170	11100	11940	13530	11530	11640	11818	894	365
0	60	58	52	56	69	64	60	6.0	2.5
30	76	72	64	66	84	61	71	8.6	3.5
60	68	70	64	67	78	63	68	5.4	2.2
90	68	70	64	63	83	67	69	7.3	3.0
120	72	73	68	71	74	70	71	2.2	1.0
Flächenintegral *	14060	14010	12700	12950	16100	12900	13787	1276	521
0	60	56	56	55	69	66	60	5.9	2.4
30	68	60	56	54	67	58	61	5.8	2.4
60	70	60	52	56	74	67	63	8.5	3.5
90	66	60	52	66	73	70	65	7.6	3.1
120	60	60	52	66	66	65	62	5.5	2.2
Flächenintegral *	13300	11930	10670	11880	14090	12990	12477	1222	499
0	60	64	64	72	63	66	65	4.0	1.7
30	68	70	68	64	70	63	67	3.2	1.3
60	64	60	60	71	70	68	66	4.9	2.0
90	64	64	54	89	68	63	67	11.7	4.8
120	68	60	56	79	71	71	68	8.3	3.4
Flächenintegral *	12160	12060	10760	15150	13200	11940	12545	1493	610

Tab.13,14, 15,16: Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) der Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

1.) Placebo
2.) Desipramin 50 mg
3.) Yohimbin 2,5 mg
4.) Yohimbin 20,0 mg

und das Flächenintegral (mmHg x min), errechnet aus dem mittleren Blutdruck, zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$ (mittl. RR)	Sd	SE
0	120/80	105/80	120/80	115/80	110/70	110/70	89	4.8	1.9
30	120/95	105/85	130/105	110/85	110/65	110/70	94	12.4	5.1
60	135/100	110/90	130/105	110/80	110/70	115/70	97	13.6	5.6
90	125/90	95/80	135/110	110/90	110/65	110/70	94	14.5	5.9
120	120/95	110/85	130/110	105/75	105/70	110/60	93	14.9	6.1
Flächenintegral *	15690	12440	18180	13140	10060	10540	13342	3111	1270
0	125/70	110/80	110/80	125/75	115/65	110/65	87	4.9	2.0
30	125/70	120/95	130/100	140/80	130/75	125/65	97	9.9	4.0
60	120/70	115/75	135/110	135/85	130/75	130/65	96	12.3	5.0
90	115/70	115/80	140/110	130/80	125/75	125/65	95	13.0	5.3
120	120/60	115/70	140/95	130/65	120/65	130/60	88	11.0	4.5
Flächenintegral *	11800	13780	18350	14560	12940	11460	13815	2510	1025
0	115/70	110/75	110/90	120/75	110/60	105/65	86	7.5	3.1
30	115/70	115/80	130/80	130/80	115/70	115/70	90	6.0	2.5
60	110/70	115/85	130/105	125/80	120/70	110/70	93	8.3	3.4
90	110/70	120/80	125/80	130/85	130/60	110/70	90	7.5	3.1
120	110/65	115/65	125/80	140/85	120/90	110/65	90	10.6	4.3
Flächenintegral *	11630	12930	14070	13890	11910	11540	12662	1136	464
0	110/80	120/90	105/75	110/60	110/65	115/60	85	8.8	3.6
30	120/80	145/100	125/90	140/80	135/65	135/70	98	9.7	4.0
60	120/80	145/105	125/95	135/70	125/65	115/85	98	11.7	4.8
90	120/80	135/90	125/90	115/55	120/65	115/80	92	11.3	4.6
120	115/75	135/95	125/90	115/70	120/60	115/85	93	10.7	4.4
Flächenintegral *	12990	15470	14170	12310	11920	12890	13292	1313	536

Tab.17,18, 19,20: Blutzucker-Serumkonzentration (mg%) bei den Vp. G.W., S.K., F.K., M.W., K.W. und O.M. zu den Meßzeiten -60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von

1.) Placebo
2.) Desipramin 50 mg
3.) Yohimbin 2,5 mg
4.) Yohimbin 20,0 mg

sowie das Flächenintegral (mg% x min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	F.K.	M.W.	K.W.	O.M.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	76	66	77	80	78	71	75	5.2	2.1
0	69	66	78	77	83	71	74	6.4	2.6
30	80	66	78	78	78	69	75	5.8	2.4
60	77	66	83	80	80	69	76	6.8	2.8
90	78	66	87	77	78	73	77	6.9	2.8
120	74	64	80	80	68	75	74	6.5	2.7
Flächenintegral *	12644	10469	13503	12769	12739	11437	12260	1102	450
-60	70	76	84	67	83	85	78	7.7	3.1
0	73	79	85	68	78	77	77	5.8	2.4
30	61	76	86	68	77	86	76	9.9	4.0
60	74	73	80	64	74	83	75	6.6	2.7
90	74	76	73	69	78	85	76	5.4	2.2
120	67	76	85	67	75	87	76	8.5	3.6
Flächenintegral *	10343	11744	12724	10053	11947	13550	11727	1348	550
-60	70	62	77	68	75	75	71	5.6	2.3
0	111	66	71	71	71	71	77	16.8	6.9
30	67	60	72	71	71	71	69	4.6	1.9
60	67	57	68	76	70	64	67	7.9	3.2
90	70	63	70	71	75	67	69	4.0	1.6
120	69	65	70	79	75	74	72	5.0	2.0
Flächenintegral *	11632	10890	11526	11676	11676	11412	11469	301	123
-60	69	76	76	71	81	73	74	4.3	1.8
0	89	80	80	70	74	69	77	7.5	3.1
30	70	78	78	65	77	62	72	7.1	2.9
60	65	78	76	73	72	62	71	6.3	2.6
90	70	78	86	69	69	66	73	7.5	3.1
120	70	79	78	74	73	70	74	3.9	1.6
Flächenintegral *	11003	12197	12559	10693	11345	10012	11302	950	388

Tab.21: NA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei erster i.v. Gabe von Desipramin 50 mg

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	449	425	182	217	226	164	277	126	51
5	436	465	274	248	315	140	313	122	50
10	493	355	272	269	245	292	321	92	38
15	363	518	273	279	263	259	326	102	42
20	353	522	229	298	246	205	309	117	48
25	349	401	200	309	215	224	283	82	34
30	554	486	203	347	239	236	344	146	60
45	357	403	228	248	279	259	296	69	28
60	339	307	155	283	247	209	257	67	27
90	427	400	107	165	258	167	254	133	54
120	503	306	152	197	351	202	285	130	53

Tab.22: NA-Plasmakonzentration (pg/ml) der Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten -30 und 0 bis 120 Minuten bei kombinierter i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
-30	253	132	234	196	193	70	180	494	202
0	906	197	292	756	242	104	416	331	135
5	1066	190	496	1054	396	204	568	399	163
10	835	351	451	1113	544	214	585	333	136
15	974	398	539	1248	477	199	639	393	160
20	1115	384	464	789	532	190	579	328	134
25	1112	476	394	756	408	180	554	330	135
30	356	475	420	668	526	222	445	152	62
45	547	515	464	575	364	287	459	112	46
60	689	389	533	432	300	228	429	166	68
90	700	437	551	690	311	132	470	223	91
120	354	363	423	337	436	175	348	94	38

Tab.23: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach erster i.v. Gabe von Desipramin 50 mg (I) und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	0.81	0.81	0.93	0.51	0.30	0.39	0.63	0.84	0.34
0	1.14	0.96	3.21	0.99	0.30	1.50	1.35	0.99	0.40
15	1.29	8.07	2.25	5.40	0.87	2.55	3.41	2.78	1.13
30	27.33	27.75	9.03	9.84	8.52	10.44	15.49	9.36	3.82
45	34.20	34.75	14.79	10.11	16.62	16.35	21.14	10.59	4.32
60	33.50	28.65	16.11	9.30	10.98	20.70	19.87	9.68	3.95
75	31.25	27.90	14.37	7.32	11.25	19.71	18.63	9.45	3.86
90	27.09	18.21	9.87	4.59	8.55	15.57	13.98	8.09	3.30
105	23.31	11.28	7.83	3.66	5.58	13.11	10.80	7.06	2.88
120	18.96	6.75	6.69	1.98	3.39	11.67	8.24	6.23	2.54
Flächenintegral	2780,7	2424,7	1184,4	782,0	985,4	1567,4	1619,7	811,5	331,1

Tab.24: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 15 bis 120 Minuten nach zweiter i.v. Gabe von Desipramin 50 mg (II) und das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	0.75	1.65	1.44	0.42	1.80	0.75	1.14	0.57	0.23
0	1.05	1.23	1.50	0.54	1.86	0.54	1.12	0.53	0.22
15	1.53	1.38	3.33	0.42	1.77	1.53	1.66	0.94	0.39
30	10.11	14.16	20.40	5.94	7.59	11.10	11.55	5.19	2.12
45	9.84	19.23	29.43	10.59	18.39	17.97	17.58	7.11	2.90
60	8.94	19.02	39.80	11.34	13.89	26.82	19.97	11.61	4.74
75	5.61	15.90	31.45	11.04	10.35	21.09	15.91	9.26	3.78
90	3.51	9.78	26.58	9.30	7.11	22.32	13.10	9.17	3.74
105	1.77	6.87	12.24	6.51	4.53	14.88	7.80	4.89	2.00
120	1.65	4.23	8.91	5.25	3.09	12.33	5.91	3.99	1.63
Flächenintegral	614,1	1324,5	2448,9	866,0	1011,5	1776,2	1340,2	675,2	275,7

Tab.25: GH-Serumkonzentration (ng/ml) bei den Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten -60 bis 0, bzw. 15 bis 120 Minuten bei kombinierter i.v. Gabe von Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg sowie das Flächenintegral (ng/ml/min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	1.17	1.11	1.89	1.23	0.51	0.30	1.04	0.57	0.23
-30	1.05	0.30	1.53	0.39	0.81	0.66	0.79	0.46	0.19
0	0.87	0.66	1.44	0.60	0.57	0.30	0.74	0.39	0.16
15	1.56	1.08	1.35	0.90	0.66	0.33	0.98	0.45	0.18
30	7.53	1.26	6.24	5.76	2.67	5.04	4.75	2.35	0.96
45	6.48	1.80	15.42	12.54	6.66	10.44	8.89	4.89	2.00
60	4.95	1.98	13.56	13.98	8.58	15.45	9.75	5.47	2.23
75	3.39	1.29	7.86	10.98	6.51	13.95	7.33	4.69	1.91
90	1.77	1.53	3.81	7.65	3.51	13.59	5.31	4.61	1.88
105	1.35	0.81	2.34	5.01	1.83	12.09	3.91	4.27	1.74
120	1.08	1.44	2.49	3.16	1.29	7.59	2.84	2.46	1.00
Flächenintegral	407,9	157,8	795,2	881,3	470,1	1116,5	638,1	353,4	144,3

Tab.26,27, 28: Puls (min^{-1}) der Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

1.) Desipramin 50 mg (I)
2.) Desipramin 50 mg (II)

und zu den Meßzeiten -30 und 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

3.) Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

sowie das Flächenintegral (min^{-1} x min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
0	60	58	70	69	64	56	63	5.8	2.4
30	76	72	73	84	61	66	72	8.0	3.3
60	68	70	76	78	63	67	70	5.7	2.3
90	68	70	81	83	67	63	72	8.0	3.3
120	72	73	78	74	70	71	73	2.8	1.2
Flächenintegral *	13530	13440	14740	15650	12300	12360	13670	1321	539
0	61	58	59	72	76	66	65	7.4	3.0
30	64	72	58	83	84	70	72	10.3	4.2
60	65	70	73	85	80	74	75	7.1	2.9
90	67	70	72	81	78	72	73	5.2	2.1
120	67	73	73	79	75	68	73	4.5	1.8
Flächenintegral *	12060	12840	12290	14670	14450	12970	13213	1098	448
-30	62	66	67	72	70	54	65	6.5	2.6
0	64	56	61	72	63	64	63	5.2	2.1
30	66	66	85	88	65	78	75	10.4	4.4
60	73	68	87	83	66	73	75	8.3	3.7
90	73	66	83	87	74	75	76	7.5	3.1
120	76	68	78	87	80	73	77	6.5	2.5
Flächenintegral *	13650	12650	16410	17170	13450	14670	14666	1783	728

Tab.29,30, Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) der 31: Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

1.) Desipramin 50 mg (I)
2.) Desipramin 50 mg (II)

und zu den Meßzeiten -30 und 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

3.) Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

sowie das Flächenintegral (mmHg x min), errechnet aus dem mittleren Blutdruck, zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$ (mittl. RR)	Sd	SE
0	125/70	110/80	110/85	115/65	110/65	125/75	88	5.4	2.2
30	125/70	120/95	130/80	130/75	125/65	140/80	94	7.0	2.9
60	120/70	115/75	120/80	130/75	130/65	135/85	92	5.8	2.4
90	115/70	115/80	120/80	125/75	125/65	130/80	91	4.8	2.0
120	120/60	115/70	115/80	120/65	130/60	130/65	85	4.1	1.7
Flächenintegral *	11690	13500	13500	12740	11360	14250	12840	1130	461
0	110/75	110/75	100/65	120/70	115/75	110/80	86	4.6	1.9
30	120/85	130/70	120/70	120/65	120/75	120/80	91	4.6	1.9
60	115/85	120/80	110/65	125/65	120/70	120/80	89	5.8	2.4
90	115/85	120/75	110/70	120/65	115/70	115/80	88	5.1	2.1
120	115/80	125/85	110/65	130/70	115/75	110/75	89	5.9	2.4
Flächenintegral *	14310	13800	11490	11590	12400	13530	12770	1131	462
-30	100/65	100/55	100/80	110/70	90/55	110/70	78	8.0	3.3
0	110/60	100/60	110/85	135/70	90/50	110/65	80	11.5	4.7
30	130/65	130/65	130/80	135/65	130/65	150/70	91	5.1	2.1
60	130/70	130/70	130/85	130/65	120/60	140/75	91	7.2	2.9
90	140/75	135/75	130/80	120/60	120/70	130/80	92	7.1	2.9
120	130/70	130/70	130/85	120/60	130/60	130/65	88	7.0	2.9
Flächenintegral *	13130	13090	13860	12530	12450	13570	13105	556	227

Tab.32,33, 34: Blutzucker-Serumkonzentration (mg%) der Vp. G.W., S.K., W.M., K.W., O.M. und M.W. zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 bis 120 Minuten nach i.v. Gabe von

1.) Desipramin 50 mg (I)
2.) Desipramin 50 mg (II)

und zu den Meßzeiten -60, -30 und 0 bis 120 Minuten bei i.v. Gabe von

3.) Desipramin 50 mg und Yohimbin 10 mg

sowie das Flächenintegral (mg% x min) zwischen 0 min und 120 min.

t(min)	G.W.	S.K.	W.M.	K.W.	O.M.	M.W.	$\bar{x}$	Sd	SE
-60	70	76	78	83	85	67	77	7.1	2.9
0	73	79	80	78	77	68	76	4.5	1.8
30	61	76	93	77	86	68	77	12.0	4.9
60	74	73	81	74	83	64	75	6.7	2.7
90	74	76	83	78	85	69	78	5.9	2.4
120	67	76	84	75	87	67	76	8.3	3.4
Flächenintegral *	10137	11933	14625	12198	14266	9752	12152	2023	826
-60	73	63	71	75	80	82	74	6.8	2.8
0	82	68	72	73	87	79	77	7.1	2.9
30	71	68	83	71	83	87	77	8.1	3.3
60	73	73	81	79	80	85	79	4.8	2.0
90	76	72	81	70	80	83	77	5.2	2.1
120	77	75	67	72	79	85	76	6.1	2.5
Flächenintegral *	11566	10945	12465	11198	12761	13271	12034	933	381
-60	63	64	68	70	66	72	67	3.5	1.4
-30	67	66	78	76	63	75	71	6.3	2.6
0	59	57	74	73	63	77	67	8.5	3.5
30	68	66	75	74	66	72	70	4.0	1.6
60	62	62	74	71	74	75	70	6.1	2.5
90	62	81	75	75	71	71	73	6.3	2.6
120	63	67	75	76	84	75	73	7.4	3.0
Flächenintegral *	11553	12376	13092	12975	12457	12824	12546	563	230

VI LITERATURVERZEICHNIS

ARNOLD, M.A., FERNSTROM, J.D.:
L-tryptophan injection enhances pulsatile growth hormone secretion in the rat.
Endocrinology 108 (1), 331-335 (1981)

AXELROD, J., WEIL-MALHERBE, H., TOMCHICK, R.:
The physiological disposition of H^3-epinephrine and its metabolite metanephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 251-256 (1959)

BARBARINO, A., DE MARINIS, L., TRONCONE, L.:
Growth hormone response to propranolol and L-dopa in obese subjects.
Metabolism. 27, 275-278 (1978)

BENKERT, O., LAAKMANN, G., SOUVATZOGLOU, A., VON WERDER, K.:
Missing indicator function of growth hormone and luteinizing hormone blood levels for dopamine and serotonin concentration in the human brain.
J. Neural. Transm. 34, 291-299 (1973)

BIVENS, C.H., LEBOVITZ, H.E., FELDMANN, J.M.:
Inhibition of hypoglycemia induced GH-secretion by the serotonin-antagonists cyproheptidine and methysergide.
N. Engl. J. Med. 289, 236-239 (1973)

BLACKARD, W.G., HEIDINGSFELDER, S.A.:
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion.
J. Clin. Invest. 47, 1407-1414 (1968)

BOROWSKI, E., STARKE, K., EHRL, H., ENDO, T.:
A comparison of pre- and postsynaptic effects of alpha-adrenolytic drugs in the pulmonary artery of the rabbit.
Neuroscience 2, 285-296 (1977)

BOYD, A.E., LEBOVITZ, H.E., PFEIFFER, J.B.:
Stimulation of human-growth-hormone secretion by L-dopa.
N. Engl. J. Med. 26, 1425-1429 (1970)

BRAESTRUP, C., SCHEEL-KRÜGER, J.:
Methylphenidate - like effects on the new antidepressant drug nomifensin.
Eur. J. Pharmacol. 38, 305-312 (1976)

BROWN, G.L., GILLESPIE, J.S.:
The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat.
J. Physiol. 138, 81-102 (1957)

BROWN, W.A., VAN WOERT, M.H., AMBANI, L.M.:
Effect of apomorphine on growth hormone release in humans.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 463-465 (1973)

BROWN, G.E., SEGGIE, J.A., CHAMBERS, J.W., ETTIGI, P.G.:
Psychoendocrinology and growth hormone. A review.
Psychoneuroendocrinology 3, 131-153 (1978)

BURGER, G.:
Hochdruckbehandlung mit Yohimbin
Sonderdruck aus Dtsch. Med. J., 592-593 (1954)

BURROW, G.N., MAY, P.B., SPAULDING, S.W., DONABEDIAN, R.K.:
TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 65-72 (1977)

CAMANNI, F., MASSARA, L., BELFORTE, L., MOLINATTI, G.M.:
Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2-br-alpha-ergocryptine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 363-366 (1975)

CARLSSON, A., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T.:
Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-a-ethyl-meta-tyramine.
Eur. J. Pharmacol. 5, 357-366 (1969 a)

CARLSSON, A., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T.:
Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4,a-dimethyl-meta-tyramine.
Eur. J. Pharmacol. 5, 367-373 (1969 b)

COCCHI, D., GIL-AD, I., PANERAI, A.E., LOCATELLI, V., MUELLER, E.E.:
Effect of 5-hydroxytryptophan on prolactin and growth hormone release in the infant rat: Evidence for different neurotransmitter mediation.
Neuroendocrinology 24, 1-13 (1978)

COSTAIN, D.W., GREEN, A.R.:
Beta-adrenoceptor antagonists inhibit the behavioural responses of rats to increased brain hydroxytryptamine.
Br. J. Pharmacol. 64, 193-200 (1978)

CREVELING, C.R., DALY, J.W., PARFITT, R.T., WITKOP, B.:
The chemorelease of norepinephrine from mouse hearts. IV. Struktur-activity relationships. Reserpines and yohimbines.
J. Med. Chem. 11, 596-598 (1968)

DOXEY, J.C., SMITH, C.F.C., WALKER, J.H.:
Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors.
Brit. J. Pharmacol. 60, 91-96 (1977)

DUBCOVICH, M.L., LANGER, S.Z.:
Negative feed-back regulation of noradrenaline release by nerve stimulation in the perfused cat's spleen: Differences in potency of phenoxybenzamine in blocking the pre- and post-synaptic adrenergic receptors.
J. Physiol. (Lond.) 237, 505-519 (1974)

FARNEBO, L.-O., HAMBERGER, B.:
Drug-induced changes in the release of ^{3}H-monoamines from field stimulated rat brain slices.
Acta physiol. scand. Suppl. 371, 35-44 (1971)

FINKELSTEIN, J.W., ROFFWAY, H.P., VOYER, R.M., KREAM, J., HELLMANN, L.:
Age-related changes in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormons.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 665-670 (1972)

GERATINI, S., CONSOLO, S., CHITTO, G.:
Effect of nomifensine on acetylcholine and choline in the rat striatum and brain system.
Eur. J. Pharmacol. 35, 199-201 (1976)

GOMEZ-SANCHEZ, C., KAPLAN, N.M.:
Apparant inadequacy of L-dopa stimulation as a clinical test of growth hormone release.
J. Clin. Endocr. Metab. 34, 1105-1107 (1972)

HÄGGENDAL, J.:
Some further aspects on the release of the adrenergic transmitter. In: New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines, SCHÜMANN, H.J., KRONBERG, G. (eds.), pp 100-109, Bayer Symposium II Springer, Berlin (1970)

HÄGGENDAL, J., JOHANSSON, B., JONASON, J., LJUNG, B.:
Effects of phenoxybenzamine on transmitter release and effector response in the isolated portal vein.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 161-164 (1972)

HANDWERGER, S., PLONK, J.W., LEBOVITZ, H.E., BIVENS, C.H., FELDMAN, J.M.:
Failure of 5-hydroxytryptophan to stimulate prolactin and growth hormone secretion in man.
Horm. Metab. Res. 7, 214-216 (1975)

HEDLER, L., STAMM, G., WEITZELE, R., STARKE, K.:
Functional characterization of central alpha-adrenoceptors by yohimbine diastereomers.
Eur. J. Pharmacol 70, 43-52 (1981)

HENRY, P.D., STARMAN, J., JOHNSON, D.G., WILLIAMS, R.H.:
A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma.
Life Sciences Vol. 16 (3), 375-384 (1975)

HOLMBERG, G., GERSHON, S.:
Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride.
Psychopharmacologia 2, 93-106 (1961)

IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M., YAWATA, M.:
Effect of adrenergic-blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunreactive insulin, and blood free fatty acid levels in man.
J. Clin. Invest. 50, 1069-1079 (1971)

INGRAM, C.G.:
Some pharmacologic actions of yohimbine and chlorpromazine in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 3, 345-352 (1962)

KANSAL, P.D., BUSE, J., TALBERT, O.R., BUSE, M.G.:
The effect of L-dopa on plasma growth hormone, insulin and thyroxine.
J. Clin. Endocr. 34, 99-105 (1972)

KESSLER, K.A.:
Tricyclic antidepressants: Mode of action and clinical use.
Psychopharmacology: A generation of progress, edited by LIPTON, M.A., DI MASCIO, A., KILLAM, K.F.
Raven Press, New York, 1303-1289 (1978)

KIM, S., SHERMAN, L., KOLODNY, H.D., BENJAMIN, F., SINGH, A.:
Attenuation by haloperidol of human serum growth hormone (HGH) response to insulin.
Clin. Res. 19, 718 (1972)

KIRPEKAR, S.M., PUIG, M.:
Effect of flow-stop on noradrenaline release from normal spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine.
Brit. J. Pharmacol. 43, 359-369 (1971)

KOULU, M., LAMMINTAUSTRA, R., KANGAS, L., DAHLSTRÖM, S.:
The effect of methysergide, pimozide and sodium valproate on the diazepam-stimulated growth hormone secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 119-122 (1979)

LAAKMANN, G., SCHUMACHER, G., BENKERT, O.:
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramin and chlorimipramin in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 1010-1013 (1977)

LAAKMANN, G., GUILLERY, T., BENKERT, O., EVERSMANN, T.:
Influence of nomifensine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and thyreotropin in healthy subjects and hyperprolactinaemic patients.
In: OBIOLIS, J., BALLUS, C., GONZALES MONCLUS, E., PUJOL, J. (eds.). Biological psychiatry today, Proceedings of the II world congress on biological psychiatry. pp 705-710
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam
New York Oxford 1979

LAAKMANN, G.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt 51, 725-732 (1980)

LAAKMANN, G., SCHÖN, H.W., WITTMANN, M.:
Desimipramine and growth hormone secretion.
Lancet 31, 996 (1981)

LAAKMANN, G., ZYGAN, K., BLASCHKE, D., SCHMAUSS, M., WITTMANN, M.:
Propranolol increases the desmipramine-induced growth hormone stimulation: On the importance of this finding for depression research.
In: Psychoneuroendocrinology (eingereicht), 1983

LAL, S., DE LA VEGA, C.:
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, LH and FSH levels in human serum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719-722 (1973)

LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J.B., MURPHY, G.M., GUYDA, H.:
Effect of clomidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and thyroid-stimulation hormone in the serum of normal men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 827-832 (1975)

LAMBERT, G.A., LANG, W.J., FRIEDMANN, E., MELLER, E., GERSHON, S.:
Pharmacological and biochemical properties of isomeric yohimbine alkaloids.
Eur. J. Pharmacol. 49, 39-48 (1978)

LANCRANJAN, J., MARBACH, P.:
New evidence for growth hormone modulation by the alpha adrenergic system in man.
Metabolism. 26 (11), 1225-1230 (1977)

LANGER, S.Z.:
Presynaptic regulation of catecholamine release.
Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800 (1974)

LANGER, S.Z.:
Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release.
Br. J. Pharmacol. 60, 481-497 (1977)

LANGER, G., SACHAR, E.J., HALPERN, F.S.:
Effect of dopamine and neuroleptics on plasma growth hormone and prolactin in normal men.
Psychoneuroendocrinology 3, 165-169 (1978)

LAWTON, N.F., EVANS, A.J., WELLER, R.O.:
Dopaminergic inhibition of growth hormone and prolactin release during continuous in vitro perfusion of normal and adenomatous human pituitary.
J. Neurol. Sci. 49 (2), 229-239 (1981)

LEEBAW, W.F., LEE, L.A., WOOLF, P.D.:
Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 480-487 (1978)

LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K.:
The effect of imipramine - like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons.
Neuropharmacology. 10, 521-536 (1971)

LIUZZI, A., PANERAI, A.E., CHIODINI, P.G., SECCHI, C., COCCHI, D., BOTALLA, L., SILVESTRINI, F., MÜLLER, E.E.:
Neuroendocrine control of growth hormone secretion: Experimental and clinical studies.
In: PECILE, A., MÜLLER, E.E. (eds.). Growth hormone and related peptides. pp 236-251 Amsterdam - Oxford, Excerpta Medica, American Elsevier Publishing Co., New York 1976

MARTIN, J.B., REICHLIN, S., BROWN, G.M.:
Clinical Neuroendocrinology
Davis, Philadelphia (1977)

MASSARA, F., CAMANNI, F.:
Effect of various adrenergic receptor stimulating and blocking agents on human growth hormone secretion.
J. Endocr. 54, 195-206 (1972)

MATUSSEK, N., HIPPIUS, H.:
Effect of clonidin on HGH release in psychiatric patients and control.
VI World Congress of Psychiatry Hawai 1977

MENDELSON, W.B., JACOBS, L.S., REICHMAN, J.D., OTHMER, E., CRYER, P.E., TRIVEDI, B., DAUGHADAY, W.H.:
Methysergide. Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion.
J. Clin. Invest. 56, 690-697 (1975)

MOLINATTI, G.M.:
Radioimmunoassay of human growth hormone.
J. Nucl. Biol. Med. 13, 26-36 (1969)

MÜLLER, E.E., PECILE, A., COCCHI, D., FELICI, M.:
Norepinephrine and dopamine inject on into lateral brain ventricle of the rat and growth hormone - releasing activity in the hypothalamus and plasma.
Endocrinology 86, 1376-1382 (1970)

MÜLLER, E.E., BRAMBILLA, F., CAVAGNINI, F., PERACCHI, M., PANERAI, A.:
Slight effect of L-tryptophan on growth hormone release in normal human subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1-15 (1974)

MUELLER, G.P., SIMPKINS, J., MEITES, J., MOORE, K.E.:
Differential effects of dopamine agonists and haloperidol on release of prolactin, thyroid stimulating hormone, growth hormone and luteinizing hormone in rats.
Neuroendocrinology 20, 121-135 (1976)

MÜLLER-HESS, R., GABER, B.A., FELBER, J.P.:
Effects of adrenaline on insulin-induced release of growth hormone and cortisol in man.
Acta Endocrinol. 75, 260-273 (1974)

NAKAI Y., INURA, H.:
Effect of adrenergic-blocking agents on plasma growth hormone response to l-5-hydroxytryptophan (5-HTP) in man.
Endocrinol. Japon. 21 (6), 493-497 (1974)

PAPESCHI, R., SOURKES, T.L., YOUDIM, M.B.H.:
The effect of yohimbine on brain serotonin metabolism, motor behavier and body temperature of the rat.
Eur. J. Pharmacol. 15, 318-326 (1971)

PAPESCHI, R., THEISS, P.:
The effect of yohimbine on the turnover of brain catecholamines and serotonin.
Eur. J. Pharmacol. 33, 1-12 (1975)

QUINTON, R.M.:
The increase in the toxicity of yohimbine induced by imipramine and other drugs in mice.
Brit. J. Pharmacol. 21, 51-66 (1963)

REES, U., BUTLER, M., BESSER, G.M.:
Adrenergic blockade on the corticosteroid and GH-responses to methylamphetamine.
Nahire. 228, 565-566 (1970)

SCHWINN, E.:
Effect of dopamin receptor blocking agent pimocide on the growth hormone response to arginine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 1183-1185 (1976)

SIMPSON, G.M.:
Principles and technics of applied mathematics.
FREDMANN, B. WILEY, New York 1956

SMYTHE, G.A., COMPTON, P.J., LAZARUS, L.:
Serotoninergic control of human growth hormone secretion: The actions of L-dopa and 2-bromo-alpha-ergocryptine.
In: GH. Clinical investigations. pp 222-234
Excerpta medica Amsterdam 1976

STARKE, K., MONTEL, H., SCHUMANN, H.J.:
Influence of cocaine and phenoxybenzamine on noradrenaline uptake and release.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270, 210-214 (1971a)

STARKE, K., MONTEL, H., WAGNER, J.:
Effect of phentolamine on noradrenaline uptake and release.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271, 181-192 (1971b)

STARKE, K.:
Influence of extracellular noradrenaline on the stimulation-evoked secretion of noradrenaline from sympathetic nerves: Evidence for an alpha-receptor-mediated feed-back inhibition of noradrenaline release.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275, 11-23 (1972)

STARKE, K., MONTEL, H.:
Alpha-receptor-mediated modulation of transmitter release from central noradrenergic neurones.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279, 53-60 (1973)

STARKE, K., BOROWSKI, E., ENDO, T.:
Prefenterial blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine.
Eur. J. Pharmacol. 34, 385-388 (1975)

STARKE, K.:
Neues Prinzip in der Neuropharmakologie: Präsynaptische Rezeptoren.
Deutsche Apotheker Zeitung 35, 1369-1373 (1979)

STEINER, R.A., ILLNER, P., MARQUES, P., WILLIAMS, D., SHEN, L., EDWARDS, L., GALE, C.G.:
Inhibition of dopamine - induced release of growth hormone by thyrotropin - releasing hormone.
Am. J. Physiol. 233 (5), 430-433 (1978)

THORNER, M.O., RYAN, R., BESSER, G.M.:
Effect of the dopamine agonist lergotril mesylate on circulating antherior pituitary hormones in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 372-378 (1978)

TOIVOLA, P.T.K., GALE, C.C.:
Stimulation of growth hormone release by micro-injection of norepinephrine into hypothalamus of baboons.
Endocrinology 90, 895-902 (1972)

VIJAYAN, E., KRULICH, L., MCCANN, S.M.:
Catecholaminergic regulation of TSH and growth hormone release in ovariectomized and ovariectomized, steroid-primed rats.
Neuroendocrinology 26 (3), 174-185 (1978)

VINIK, A.I., JOUBERT, S.M.:
Growth hormone-adrenergic relationship.
Life Sciences 9 (1), 541-546 (1970)

WILLIAMS, J.:
Radioimmunoassay - human growth hormone secretion.
Suppression and stimulation test.
J. Nucl. Med. Tech. 4,(2) 85 (1976)

WIRZ-JUSTIZE, A., PÜHRINGER, W., LACOSTE, V., GRAW, P., GASTPAR, M.:
Intravenous L-5-Hydroxytryptophan in normal subjects: An interdisciplinary precursor loading study.
Pharmakopsychiatrie 9, 277-288 (1976)

WOOLF, R.D., LEE, L.:
Effect of serotonin precursor on pituitary hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 123-133 (1977)

Lebenslauf

Am 20. Juni 1952 wurde ich, Agnes Weiß als Tochter des Landwirtehepaares Josef und Maria Lanzl, in Gumping/Kreis Cham geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wald von 1958 - 1962 trat ich in das Chantalgymnasium in Pielenhofen ein. 1968 wechselte ich zu den Englischen Fräulein in Regensburg und legte dort 1971 das Abitur ab.

Zum Wintersemester des gleichen Jahres begann ich das Medizinstudium in Regensburg und setzte 1974 nach dem Physikum das Studium an der Technischen Universität München fort. 1978 schloß ich das Studium mit dem 3. Teil des Staatsexamens ab und erwarb im Juni des Jahres die Approbation.

Von September 1978 bis Ende 1979 arbeitete ich am experimentellen Teil meiner Doktorarbeit an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München.

Die ärztliche Tätigkeit nahm ich im Februar 1980 auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Weilheim auf. Nach 18 Monaten wechselte ich dort auf die Chirurgische Abteilung. Seit Oktober 1983 arbeite ich auf der gynäkologisch/geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Schongau.

Im November 1978 heiratete ich den Fernmeldeingenieur Robert Weiß und brachte im Januar 1983 unseren Sohn Christoph zur Welt.